DAS SCHWARTZ-BARTTER-SYNDROM (SIADH) - SYMPTOMATIK, PATHOPHYSIOLOGIE UND THERAPEUTISCHE MÖGLICHKEITEN

Rüdiger WACKER

1983

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 201 47 74

Aus dem Anaesthesiologischen Institut der Universität München

Direktor: Prof. Dr. K. Peter

DAS SCHWARTZ-BARTTER-SYNDROM (SIADH) - SYMPTOMATIK, PATHOPHYSIOLOGIE UND THERAPEUTISCHE MÖGLICHKEITEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rüdiger Wacker
aus
Schwetzingen
1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. U. Finsterer
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. K. Peter
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.5.1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

IN DANKBARKEIT

MEINEN ELTERN GEWIDMET

Vorwort

Herrn Professor Dr. med. K. Peter danke ich für die Überlassung des Themas sowie die großzügige Bereitstellung der Mittel bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Besonders dankbar bin ich Herrn Priv.Dozent Dr. med. U. Finsterer für die unermüdliche und tatkräftige Betreuung der Arbeit, die wertvolle Kritik und stets freundlich gewährte Unterstützung.

Weiter gilt mein Dank Ärzten und Krankenpflegepersonal der Anaesthesiologischen Intensivpflegestation für die bereitwillige Mitarbeit bei der Beobachtung der Patienten.

Sehr zu Dank verpflichtet bin ich den Assistentinnen des Forschungslabors am Institut für Anaesthesiologie, Frau Inge Fottner, Frau Ursula Göttler, Frau Elfi Fischer, Frau Petra Arnold und Frau Sigrid Schiffelholz für ihre Hilfe bei der Durchführung der Laboranalysen und Anfertigung der Abbildungen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544309_0009

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Material und Methode	4
3.	Ergebnisse	9
3.1.	Klinischer Verlauf des Patienten F.S.	9
3.2.	Plasmanatrium, Plasmaosmolarität, Urinosmolarität	13
3.3.	U/P osmol, C osmol, Tc_{H2O}	18
3.4.	Natrium- und Wasserbilanz	25
3.5.	Kreatinin und Harnstoff	37
3.6.	Osmolare Exkretion	43
3.7.	Lithium	48
3.8.	Körpergewicht, Kalium, Hämoglobin	55
3.9.	Blutvolumen	60
3.10.	Plasmaharnsäurekonzentration	60
3.11.	Ambulante Periode	63
3.12.	Beobachtungen zur Hyponatriämie bei Intensivpflegepatienten	66
3.12.1.	Kurzfristige Hyponatriämie nach Trauma und Operation	67
3.12.2.	Langfristige Hyponatriämie nach isoliertem Schädelhirntrauma	71
4.	Diskussion	84
4.1.	Die Osmoregulation durch ADH	84
4.2.	Primärerkrankungen bei SIADH	87
4.3.	SIADH - Symptome und Diagnostik am Beispiel des Patienten F.S.	91
4.4.	Symptome des SIADH im einzelnen	92
4.4.1.	Hyponatriämie	92
4.4.2.	Hypoosmolarität des Plasmas	94
4.4.3.	Antidiurese	96
4.4.4.	Natriurese und negative Natriumbilanz	98
4.4.5.	Körperkalium	99
4.4.6.	Kompartimente des Körperwassers	100
4.4.7.	Nierenfunktion	101
4.5.	Systematik und Differentialdiagnose der Hyponatriämie	105
4.6.	Therapie des SIADH	111
4.6.1.	Hypertones Natrium	111
4.6.2.	Flüssigkeitsrestriktion	112

4.6.3. Äthanol 113
4.6.4. Diphenylhydantoin 114
4.6.5. Lithium 114
4.6.6. Demethylchlortetracyclin 116
4.6.7. Behebung des Grundleidens 118
4.7. Lithium - Wirkungsweise und Pharmakokinetik 118
4.8. Häufigkeit des SIADH 125
5. Zusammenfassung 127
Literatur 131

1. Einleitung

Die Konstanz des Natriumbestandes und der Osmolarität des extrazellulären Raumes wird vom intakten Organismus über lange Zeiträume mit bemerkenswerter Präzision aufrecht erhalten. Dabei bedingt die Konstanz des Natriumbestandes auch die Konstanz des Extrazellulärvolumens, und ebenso impliziert die Konstanz der extrazellulären Osmolarität nur minimale Schwankungen der Natriumkonzentration, da Natrium rund 90% zur Gesamtosmolarität der Extrazellulärflüssigkeit beiträgt. Diese Homöostase von Volumen und Tonizität des Extrazellulärraumes wird durch komplexe und mehrfach miteinander verzahnte Mechanismen der Volumen- und Osmoregulation bewerkstelligt. Dabei sollen hier nur der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Mechanismus in der Niere, die osmotischen und nicht-osmotischen Stimuli der Sekretion des antidiuretischen Hormons (ADH) und der Durstmechanismus erwähnt werden.

Störungen des Volumens und der Tonizität des Extrazellulärraumes wie Hypo- oder Hypernatriämie, Hypoosmolarität oder Hyperosmolarität des Plasmas und Hypo- oder Hypervolämie haben demnach in der Regel bedeutende Funktionsstörungen des Organismus zur Vorbedingung. Diese finden sich naturgemäß gehäuft im Rahmen der operativen Medizin oder in der Intensivtherapie infolge verschiedenster schwerer Zustandsbilder, wie z.B. Schock, Sepsis und Koma.

Hyponatriämien sind bei diesen Patienten nach unserer Erfahrung häufiger als Hypernatriämien. Dabei werden erfahrungsgemäß milde bis mäßige Hyponatriämien (125 bis 135 mmol/l) relativ häufig angetroffen, wobei es in vielen Fällen schwierig ist, die genaue Pathogenese dieser Störung anzugeben. In der Regel darf man wohl annehmen, daß diese Hyponatriämien entweder auf einem

gegenüber Wasser überproportionalen Verlust von Natrium oder auf einer gegenüber Natrium überproportionalen Retention von Wasser beruhen. Die Bilanz für Natrium kann demnach im Einzelfall positiv, ausgeglichen oder negativ sein, die Wasserbilanz muß in jedem Fall aber "positiver" als die Natriumbilanz sein. Darüber hinaus gibt es Hyponatriämien, denen dies Denkmodell nicht zugrunde liegt, so z.B. die sogenannten Pseudohyponatriämien mit starker Anhäufung osmotisch aktiver Substanzen wie Lipoide, Paraproteine, Glukose und Mannitol im extrazellulären Raum und die Hyponatriämien beim "sick-cell-Syndrom" (19).

Wir wollen im folgenden einen Patienten mit exzessiver und damit lebensbedrohlicher Hyponatriämie nach kombiniertem Schädelhirn- und Thoraxtrauma beschreiben, als deren Ursache das sogenannte Schwartz-Bartter-Syndrom gesichert werden konnte, und die erfolgreich mit Lithiumcarbonat behandelt wurde. Hyponatriämien ohne Neigung zur Natriumretention im Zusammenhang mit Schädelhirntraumen und anderen zentralnervösen Affektionen, wie Meningitis, Encephalitis, cerebrovaskulärer Insult, Subarachnoidalblutung oder Hirntumor sind geläufig und wurden auch zu Beginn der Fünfzigerjahre schon mehrfach beschrieben. Die klassische Beschreibung des Syndroms der inadäquaten Sekretion von ADH (SIADH) stammt jedoch von Schwartz und Bartter (49). Sie beschrieben 1957 zwei Patienten mit Bronchuskarzinom, Hyponatriämie bis 103 mmol/l und Hypoosmolarität des Plasmas bis 202 mosm/l. Die Patienten zeigten eine, insbesondere im Verhältnis zu der extremen Hypoosmolarität des Plasmas, inadäquat hohe Urinosmolarität sowie eine ausgeprägte renale Natriumexkretion mit der Folge einer negativen Natriumbilanz, die auch durch die forcierte Zufuhr hypertoner Natriumchloridlösungen nicht behoben werden konnte. Es bestanden keine Zeichen einer gestörten Nieren- oder

Nebennierenfunktion, und ebenso ergab sich kein Anhalt für Wasserverluste oder eine Hypovolämie. Hyponatriämie und überschießende Natriurese konnten durch energische Drosselung der Flüssigkeitszufuhr behoben werden. Dies klassische Krankheitsbild wurde inzwischen auch im Zusammenhang mit verschiedenen anderen Grunderkrankungen, so z.B. Krankheiten des Zentralnervensystems, Pneumonien und Myxödem, vielfach beschrieben und auch bezüglich Symptomatik und Diagnosestellung ergänzt (5, 6, 8, 10, 14, 21, 23, 25, 29, 40, 42, 45, 55, 58). "Maligne" Verlaufsformen des Schwartz-Bartter-Syndroms sind aber offenbar sehr selten, so daß bezüglich der Diagnostik erhebliche Unsicherheiten bestehen, und auch die Pathophysiologie ist bezüglich der Natriurese noch ungeklärt. Auch ist eine kausale Therapie bisher nicht möglich.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, den oben erwähnten Patienten bezüglich Symptomatik, Diagnosestellung und zeitlichen Verlaufs des SIADH detailliert darzustellen. Dabei war von erheblichem Vorteil, daß der Patient während 57 Tagen auf einer Intensivstation und weiterer drei Monate ambulant relativ engmaschig und unter stabilen klinischen Bedingungen beobachtet werden konnte. Weiterhin sollen Beobachtungen unter der Wirkung von Lithiumcarbonat und der Erfolg dieser Therapie dargelegt werden. Die Ergebnisse werden anhand der Literatur zum Schwartz-Bartter-Syndrom diskutiert. Es soll eine systematische Einteilung der Hyponatriämien versucht werden, wobei die klinischen Verläufe von fünf anderen Intensivpflegepatienten zur Abgrenzung herangezogen werden. Schließlich wollen wir zur Frage der Häufigkeit "maligner" Verläufe des SIADH Stellung nehmen.

2. Material und Methode

Der klinische Verlauf wird bei allen sechs beschriebenen Patienten aufgrund eigener Beobachtungen dargestellt. Die Patienten wurden zwischen August 1979 und April 1980 auf der Intensivpflegestation des Instituts für Anaesthesiologie der Ludwig-Maxilians-Universität München im Klinikum Großhadern behandelt. Die laborchemischen Beobachtungen beruhten im wesentlichen auf Analysen von Plasma und Sammelurin. Nach Möglichkeit wurden während der Beobachtungszeit lückenlos 24-Stunden-Sammelurine gewonnen und analysiert. Bei Bedarf zogen wir auch kürzere Sammelperioden heran. Vollblut wurde in der Regel aus zentralvenösen Kathetern in heparinisierte Spritzen entnommen und sofort zentrifugiert.

Gemessen wurden im Plasma und im Urin die Osmolarität (Gefrierpunktserniedrigung, Osmometer der Firma Advanced Instruments, Needham Heights, Massachusetts, USA), Natrium- und Kaliumkonzentration (Flammenfotometer, Firma IL) sowie Harnstoff-, Kreatinin- und Glukosekonzentration (Harnstoff-Kreatinin-Glukose-Analyzer 919, Firma IL). Weiterhin wurde der kolloidosmotische Druck im Plasma mit dem Weilschen Onkometer (Firma IL) bestimmt.

Berechnet wurden das Harnzeitvolumen als

$$UV = \frac{\text{24-Stunden-Harnvolumen}}{1440} \left[\frac{\text{ml}}{\text{min}}\right],$$

die Urin-zu-Plasma-Relation der Osmolarität als

$$U/P\ \text{osmol} = \frac{U\ \text{osmol}}{P\ \text{osmol}}$$

und die osmolare Clearance als

$$C\ \text{osmol} = U/P\ \text{osmol} \times UV \left[\frac{\text{ml}}{\text{min}}\right].$$

Bekanntlich entspricht die osmolare Clearance dem theoretischen Harnvolumen, das produziert werden müßte, wenn die osmotisch aktiven Substanzen im Urin mit der Osmolarität des Plasmas ausgeschieden würden (U/P osmol = 1). Unter dieser Bedingung wäre also C osmol = UV.

Ein U/P osmol unter 1, ein Zustand, der allgemein als Wasserdiurese bezeichnet wird, bedeutet also, daß ein Teil des Harnvolumens zur Ausscheidung der osmotisch aktiven Substanzen benötigt wird, während ein anderer Teil als osmotisch freies Wasser ausgeschieden wird. Dieser berechnet sich zu

$$C_{H2O} = UV - C\ osmol \left[\frac{ml}{min}\right] .$$

Ein U/P osmol über 1 (Antidiurese) bedeutet, daß der Urin bei Passage durch das Tubulussystem der Niere über die Plasmaosmolarität konzentriert wird, die osmolare Clearance liegt dabei über dem Harnzeitvolumen. Hierbei wird theoretisch eine gewisse Menge an osmotisch freiem Wasser gewonnen und dem Körperwasser zurückgegeben. Diese Rücknahme von osmotisch freiem Wasser berechnet sich zu

$$Tc_{H2O} = C\ osmol - UV \left[\frac{ml}{min}\right] .$$

Weiterhin wurde die osmolare Exkretion in 24 Stunden berechnet als

$$Osmol\text{-}Ex = UV \times 1{,}44 \times U\ osmol \quad \left[\frac{mosm}{24\ h}\right]$$

Der Anteil von Natrium und Kalium an der osmolaren Exkretion errechnet sich als Produkt der 24-Stunden-Natrium- bzw. Kaliumexkretion in mmol/24h und dem Faktor 1,85. Dabei wird nach allgemeiner Übereinkunft davon ausgegangen, daß Natrium und Kalium im wesentlichen als

Chloridsalze ausgeschieden werden, und daß diese in wässriger Lösung in der vorliegenden Konzentration nur zu etwa 92% dissoziiert sind. Bei Berechnung des Anteils von Harnstoff und Glukose an der osmolaren Exkretion wurde davon ausgegangen, daß 60 g Harnstoff 1 mol = 1000 mmol = 1000 mosm und 180 g Glukose ebenso 1000 mosm entsprechen. Addiert man den Anteil von Natrium, Kalium, Harnstoff und Glukose an der osmolaren Exkretion, so ergibt sich als Differenz zur tatsächlichen osmolaren Exkretion ein sogenannter "osmolarer Rest", der nach unserer Erfahrung in der Größenordnung von 10% der Gesamtexkretion liegt. Dieser wird von anderen osmotisch aktiven Substanzen, wie zum Beispiel Kreatinin, Calcium, Magnesium u.a. bestritten, die durch die oben angegebenen Analysen nicht erfaßt werden. Wir berechneten weiterhin die Kreatininclearance als

$$C_{Kreat} = \frac{U_{Kreat}}{P_{Kreat}} \times UV \left[\frac{ml}{min}\right]$$

und die Kreatinin-Exkretion in Gramm pro 24 Stunden, ebenso die Harnstoff-Clearance als

$$C_{Urea} = \frac{U_{Urea}}{P_{Urea}} \times UV \left[\frac{ml}{min}\right]$$

und die Harnstoff-Exkretion in Gramm pro 24 Stunden.

Die 24-Stunden-Exkretion von Natrium und Kalium ergaben sich als Produkt von 24-Stunden-Harnvolumen und Natrium- bzw. Kaliumkonzentration im Urin in mmol/24 h. Die Natrium- und Kaliumzufuhren können mit ausreichender Sicherheit nur bei ausschließlicher parenteraler Ernährung oder bei Kombination von parenteraler Ernährung mit Sondenernährung angegeben werden. Dabei wurden die Natriumzufuhren entsprechend den Werten in Tab. 1 ermittelt.

NaCl 0,9%	154 mmol/l
NaCl 10%	1710 mmol/l
$NaHCO_3$	1000 mmol/l
Na-Phosphat	1000 mmol/l
Tutofusin R	140 mmol/l
Dextran 6%	150 mmol/l
fresh frozen Plasma	167 mmol/l
Albumin 5%	90 mmol/l
Albumin 4% (PPL)	156 mmol/l
Thiopental (50 mg/ml)	400 mmol/l
Penicillin G	14 mmol/10 mega
Azlocillin (Securopen R)	3 mmol/g
Cefotaxim (Claforan R)	3 mmol/g
Metronidazol (Flagyl R)	14 mmol/100 ml Inj.Fl.
Ticarcillin (Aerugipen R)	5,6 mmol/g
Piperacillin	2 mmol/g
Mezlocillin (Baypen R)	2 mmol/g
Sondenkost	20-40 mmol/l

Tabelle 1

Bei der Berechnung der Natriumzufuhren wurden die hier aufgelisteten Natriumkonzentrationen zugrunde gelegt.

Die parenterale Kaliumzufuhr erfolgte ausschließlich durch Infusion einer 1 molaren Kaliumchloridlösung über eine kalibrierte Motorpumpe. Die Kaliumkonzentration der Sondenkost betrug im Mittel 50 mmol/l. Die 24-Stunden-Bilanzen für Natrium und Kalium ergaben sich als Differenzen von Einfuhr und Ausfuhr. Die Lithiumkonzentration im Plasma und im Urin wurde flammenfotometrisch bestimmt (Flammenfotometer Eppendorf).

Messwerte für Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit und Harnsäurekonzentration im Plasma wurden vom klinischen Labor übernommen. Die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration ergab sich als

$$MCHC = \frac{Hb \times 100}{Hk} \left[\frac{g}{100\ ml}\right].$$

3. Ergebnisse

3.1. Klinischer Verlauf des Patienten F.S.

Nach einem Verkehrsunfall am 23.8.1979 und der sich anschließenden Primärversorgung im Allgemeinen Regionalkrankenhaus Bozen wurde der 67jährige Patient, von Beruf Landwirt in Südtirol, auf der Anaesthesiologischen Intensivstation im Klinikum Großhadern am 24.8.1979 nachmittags aufgenommen. Anamnestisch wurde lediglich ein schwerer Arbeitsunfall mit rechtsseitiger Rippenserienfraktur, Unterschenkelfraktur und multiplen Schürfwunden vor ca. 25 Jahren eruiert. Im übrigen sei der Patient vor dem Unfall völlig gesund und körperlich voll leistungsfähig gewesen. Wir fanden den Patienten in somnolentem, erweckbarem Zustand mit Brillenhämatom und einem geringgradigen linksthorakalen Hautemphysem vor. Diagnostisch ergaben sich eine ausgedehnte Skalpierungsverletzung, die am Vortag vom überweisenden Krankenhaus primär versorgt worden war, sowie eine Fraktur der Schädelkalotte vom os ethmoidale bis zum foramen occipitale magnum mit Liquoraustritt infolge einer Durazerreißung. Zwischen Kopfschwarte und Schädelkalotte hatte sich im Bereich der versorgten Skalpierungsverletzung eine Flüssigkeitsansammlung gebildet, die bei Probepunktion als liquor erkannt wurde. Weiterhin wurden eine contusio cerebri sowie eine linksseitige Rippenserienfraktur der vierten bis achten Rippe mit Hämatopneumothorax und eine bronchopleurale Fistel links festgestellt. Ferner lagen eine fünf Zentimeter lange primär versorgte Rißwunde über der linken Tibia und multiple Schürfwunden im Gesicht und an beiden Händen vor. Kreislaufmäßig war F.S. stabil, im EKG zeigten sich lediglich vereinzelt supraventrikuläre Extrasystolen, als deren Ursache eine contusio cordis diskutiert wurde und die innerhalb der nächsten zwei

bis drei Tage völlig verschwanden. Serumchemie und arterielle Blutgasanalysen waren unauffällig.

Dem Patienten wurden ein zentralvenöser Katheter und eine linksseitige Bülau-Drainage eingelegt, aus der sich wenig Blut und reichlich Luft entleerten. Eine Beatmung war zunächst nicht notwendig. Die in Bozen eingeleitete Antibiotika-Therapie mit Ampicillin wurde abgebrochen. Zur Hirnödemprophylaxe wurde Dexamethason, ab dem dritten Krankheitstag zur antibiotischen Abdeckung Mezlocillin verordnet. Die Computertomographie des Kopfes ergab Zeichen für ein nicht weiter therapiebedürftiges Hirnödem. Größere Kontusionsherde stellten sich nicht dar.

Am 2. Krankheitstag entschloß man sich aufgrund verschlechterter Blutgaswerte zur nasalen Intubation und Beatmung für einige Tage. Nach anfänglicher Unruhe schlief der Patient die folgenden Tage über recht viel und zeigte auf äußere Reize adäquate Reaktionen. Neurologisch verbesserte er sich zusehends. Bei guten Blutgasen und ausreichender Atemmechanik konnte am 6. Krankheitstag die Extubation erfolgen und die Beatmung beendet werden. Während der maschinellen Dauerbeatmung hatte sich über die genannte bronchopleurale Fistel und die Bülau-Drainage mäßig viel Luft entleert.

Tags darauf wurde infolge eines Temperaturanstiegs auf 39°C und einer Leukozytose bis 25000 der zentrale Venenkatheter gewechselt. Darauf normalisierten sich beide Parameter. Der Patient war weiterhin ansprechbar und kooperativ, aber zeitlich und örtlich nicht orientiert.

Am 9. Krankheitstag wurde die Thoraxdrainage gezogen. Am Abend desselben Tages stürzte der motorisch sehr unruhige Patient trotz intensivster Überwachungsmaßnahmen

aus dem Bett und fiel auf den Hinterkopf. Dabei platzte die Schädelverletzung wieder auf, der Patient war einige Minuten bewußtlos. Man versorgte die Wunde in Thiopental-Kurznarkose. Erneut entleerte sich über die Kalottenfraktur liquor. Der neurologische Zustand verschlechterte sich wieder. Im Computertomogramm ergab sich ein subduraler Randsaum links hochparietal, möglicherweise als Folge des Sturzes. Eine Hyponatriämie mit Plasmanatriumwerten unter 130 mmol/l wurde durch starke Zufuhren hypertoner Natriumchloridlösungen ohne Erfolg angegangen. Bei leichter Wasserplusbilanz verharrte F.S. in Antidiurese, die auch durch Äthylalkohol nicht durchbrochen werden konnte. (Einzelheiten dazu siehe unten). Computertomographisch wurde am 15. Tag eine Volumenzunahme der rechten Hirnhemisphäre mit Verlagerung der Mittellinie festgestellt. An diesem Tag wurde eine flüchtige Hemiparese rechts mit Anisokorie beobachtet. Die Plasmanatriumwerte lagen unter 120 mmol/l, weshalb eine energische Therapie mit hypertoner Natriumchloridlösung und Mannitol erfolgte. Am Abend klarte dann der Patient bewußtseinsmäßig auf, eine weitere neurologische Verbesserung stellte sich in den nächsten Tagen ein. Die Hyponatriämie machte weiterhin eine massive Kochsalzsubstitution erforderlich. Der Plasmanatriumspiegel ließ sich aber nur kurzzeitig anheben und sank immer wieder auf unter 130 mmol/l ab.

Die Verbesserung des Allgemeinzustandes gestattete eine weitgehende Mobilisierung des Patienten. Ab dem 18. Krankheitstag ging er mit Hilfe einer Krankenschwester auf der Station spazieren. Der Appetit entwickelte sich gut. Ab dem 23. Tag waren sogar Spaziergänge im Garten des Klinikums in Begleitung möglich. Abgesehen von einer passageren Schwäche des linken Armes und flüchtiger linksseitiger Facialisparesen bestimmten nun die Hypo-

natriämie und die renalen Natriumverluste in erster Linie das Krankheitsbild. Der Patient zeigte Antriebsarmut und Schläfrigkeit. Am 34. Krankheitstag wurde mit einer oralen Lithiumtherapie begonnen, um die Natriumverlustsymptomatik anzugehen. In den folgenden Tagen stieg der Plasmanatriumspiegel bei gleichzeitiger Zunahme der Plasmoosmolarität an. Zugleich stellten wir eine Abnahme der Urinosmolarität und erstmalig seit der stationären Aufnahme des Patienten eine Tendenz zur Wasserdiurese fest. Wohl als Nebenwirkung der Lithiumtherapie trat eine deutliche Sedierung auf. Inzwischen bestand von neurochirurgischer Seite kein Einwand mehr gegen eine Entlassung nach Hause. Die oralen Gaben von Lithiumcarbonat wurden nach siebentägiger Applikation abgesetzt. Eine zwei Tage dauernde vermehrte perorale Flüssigkeitszufuhr hatte ein erneutes Einsetzen der Hyponatriämie zur Folge, so daß man sich am 52. Krankheitstag zur neuerlichen Gabe von Lithiumcarbonat entschloß. Wiederum stellte sich eine Normalisierung von Plasmanatrium und Plasmaosmolarität ein.

Im Computertomogramm zeigte sich am 56. Tag ein völliger Rückgang des Hirnödems bei noch geringer Erweiterung der Ventrikel. Die klinisch-chemischen Untersuchungen lieferten, von der Hyponatriämie abgesehen, normale Befunde. Unter fortgeführter Lithiumtherapie wurde der Patient am 57. Krankheitstag nach Hause entlassen.

Es schloß sich eine 107 Tage dauernde ambulante Überwachung des Patienten an. Der neurologische Zustand von F.S. machte keine weiteren Maßnahmen erforderlich. Wir konnten uns also auf Plasma- und Urinanalysen beschränken. Die Natriumkonzentration im Plasma stellte sich unter Lithium bei 141 mmol/l ein. Daher konnte die Lithiumzufuhr nach zweimonatiger Einnahme am 114. Krankheitstag abgebrochen werden.

Der Patient ist heute, neun Monate nach dem Unfall, körperlich und geistig vollkommen wiederhergestellt und verrichtet normale Landarbeit. Er ist subjektiv vollkommen beschwerdefrei. Durch Zufall wurde jedoch kürzlich eine doppelseitige komplette Anosmie festgestellt, die den Patienten aber offenbar subjektiv nicht beeinträchtigt. Die Kalottenfraktur, die, wie bereits erwähnt, frontal bis in den Bereich der Siebbeinzellen reichte, hat also offenbar zu einer beiderseitigen Läsion des 1. Hirnnerven geführt.

Der Krankheitsverlauf des Patienten F.S. soll im folgenden an den einzelnen gemessenen bzw. errechneten Parametern detailliert dargestellt werden. Wir haben den Krankheitsverlauf in drei Perioden unterteilt: Die Periode A umfaßt die ersten 33 Krankheitstage, an denen noch keine Behandlung mit Lithium erfolgte. Die Tage 34 bis 57 stellen die Periode B dar. In dieser Zeit wurde die Lithiumtherapie begonnen. Die dritte Periode umfaßt die Tage 58 bis 164, das heißt, die Zeit der ambulanten Überwachung des Patienten.

3.2. Plasmanatrium, Plasmaosmolarität, Urinosmolarität

Die Abbildungen 1 A und B zeigen den Verlauf von Plasmanatrium, Plasmaosmolarität und Urinosmolarität über die gesamten 57 Tage der stationären Behandlung des Patienten F.S. Grundsätzlich ist festzustellen, daß Plasmanatrium und Plasmaosmolarität größeren Schwankungen unterworfen waren und weitgehend parallel verliefen. Der gleichsinnige Verlauf beider Kurven entspricht ganz dem bereits in der Einleitung erwähnten Faktum, daß Natrium zu etwa 90% die Höhe der Plasmaosmolarität bestimmt, während ein Plasmaglukosespiegel von beispielsweise 180 mg/100 ml und ein Plasmaharnstoffspiegel von 60 mg/100 ml nur jeweils 10 mosmol/l zur Plasmaosmolarität beitragen. Somit läßt der weitgehend parallele Verlauf von Plasmanatrium und Plasmaosmolarität bereits

den Schluß zu, daß Plasmaharnstoff- und Plasmaglukosespiegel während der gesamten Beobachtungszeit nur minimalen Schwankungen unterworfen waren.

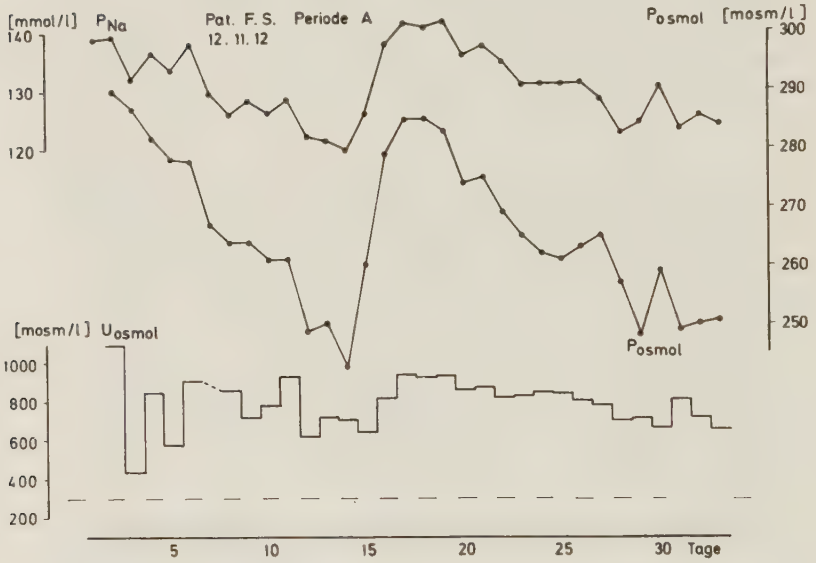

Abbildung 1 A

Plasmanatrium (P Na), Plasmaosmolarität (P osmol) und Urinosmolarität (U osmol) bei dem Patienten F.S. während der ersten Krankheitsperiode (vor der Therapie mit Lithiumcarbonat). Der Verlauf der Plasmaosmolarität wird weitgehend durch die Höhe des Plasmanatriums bestimmt. Urinosmolarität oberhalb der gestrichelten Linie bei rund 300 mosm/l bedeutet Antidiurese.

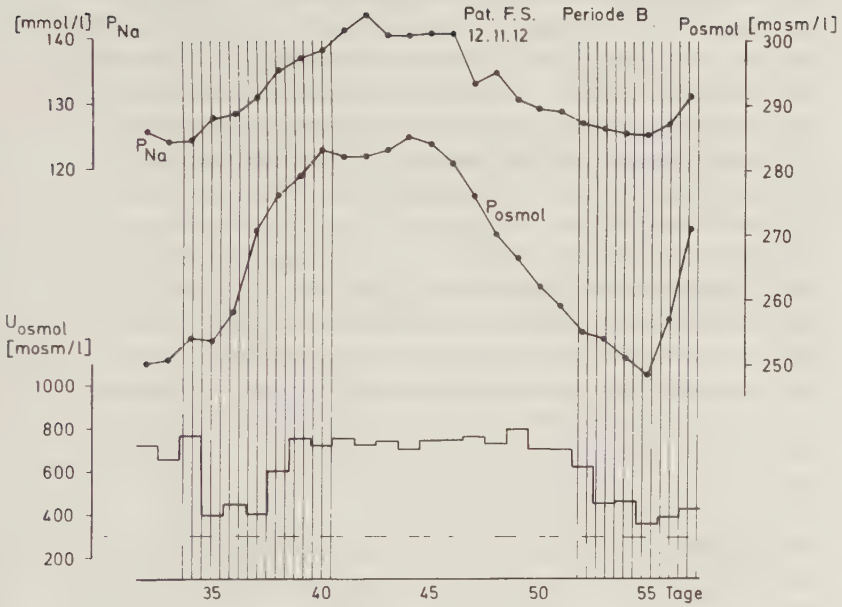

Abbildung 1 B

Plasmanatrium (P Na), Plasmaosmolarität (P osmol) und Urinosmolarität (U osmol) bei dem Patienten F.S. während der zweiten Krankheitsperiode (unter der Therapie mit Lithiumcarbonat). Tage der Lithiumeinnahme sind durch Schraffur gekennzeichnet. Die Veränderungen der drei Parameter unter Lithium werden deutlich. Vergleiche im übrigen Abbildung 1 A.

Wie Abbildung 1 A verdeutlicht, lieferten zu Erkrankungsbeginn Plasmanatrium- und Plasmaosmolaritätsbestimmungen normale Werte. Bereits ab dem 3. Krankheitstag kam es jedoch zu einem deutlichen Abfall beider Parameter. Die Hyponatriämie war, wie oben bereits erwähnt, Anlaß für eine energische parenterale Natriumsubstitution in Form von 10%iger Natriumchloridlösung. Auffälligerweise führten jedoch diese Natriumsubstitutionen zu jeweils nur geringen und kurzfristigen Erhöhungen des Plasmanatriumspiegels. Die beiden Plasmaparameter erreichten schließlich am 14. Krankheitstag ihre Tiefstwerte von unter 120 mmol/l bzw. 240 mosm/l. Die niedrigsten stichprobenartig gemessenen Einzelwerte betrugen 114,5 mmol/l bzw. 239 mosm/l. Wie bereits erwähnt, war zu diesem Zeitpunkt eine augenfällige Verschlechterung des neurologischen Befundes mit Eintrübung des Sensoriums, Anisokorie und flüchtiger Hemiparese aufgetreten. Exzessive Natriumsubstitution mit 10%igem Natriumchlorid sowie Verabfolgung von Mannitol 20% ließen am 17. bis 19. Krankheitstag Plasmawerte von 140 mmol/l bzw. 285 mosm/l erreichen. Mit fortschreitender Normalisierung von Plasmanatrium und Plasmaosmolarität ging eine spektakuläre Besserung des neurologischen Befundes einher. Bald fielen aber die Meßwerte trotz fortgeführter, wenn auch nicht so energischer, Substitution von hypertonem Natrium wieder deutlich ab. Mit Absinken der Plasmanatriumwerte unter 130 mmol/l verschlechterte sich auch der neurologische Zustand des Patienten wieder.

Wie Abbildung 1 A weiter ausweist, zeigte die Urinosmolarität, abgesehen von den ersten Tagen nach Klinikaufnahme, geringe Schwankungen. Es ist ersichtlich, daß sich Patient F.S. die ganze Zeit über bei Urinosmolaritätswerten von im Mittel 700 bis 900 mosm/l in deutlicher Antidiurese befand. Es ist bekannt, daß der gesunde Mensch bei

Erniedrigung der Plasmaosmolarität unter etwa 280 mosm/l mit einer Wasserdiurese, d.h. einer renalen Ausscheidung von osmotisch freiem Wasser reagiert, die erst dann sistiert, wenn die Plasmaosmolarität wieder in den Normbereich von etwa 280 bis 290 mosm/l zurückgekehrt ist (siehe dazu auch Kap. 4.1.). Es ergibt sich nun aus Abbildung 1 A ganz klar, daß der Patient F.S. bezüglich seiner Osmoregulation ein eindeutig pathologisches Verhalten zeigte. So verharrte er trotz Absinken der Plasmaosmolarität auf extrem niedrige Werte, wie sie in der Klinik nur äußerst selten angetroffen werden, in einer bedeutenden Antidiurese. Es sei an dieser Stelle bereits darauf hingewiesen, daß diese paradoxe Antidiurese trotz pathologisch erniedrigter Plasmaosmolarität und damit ebenso pathologisch erniedrigtem Plasmanatriumspiegel die Kardinalsymptomatik des Schwartz-Bartter-Syndroms darstellt.

Wie Abbildung 1 B zeigt, wurde vom 34. bis einschließlich 40. Krankheitstag eine Therapie der Hypoosmolarität und Hyponatriämie mit Lithiumcarbonat per os eingeleitet. Unter dieser Therapie stiegen Plasmanatrium und Plasmaosmolarität kontinuierlich und parallel bis auf Werte über 140 mmol/l bzw. über 280 mosm/l. an. Diese Normwerte wurden allerdings erst etwa eine Woche nach Beginn der Lithiumtherapie erreicht. Die Urinosmolarität sank am 2. bis 4. Tag der Lithiumtherapie auf 24-Stunden-Mittelwerte von etwa 400 mosm/l ab. Die niedrigste zu diesem Zeitpunkt gemessene Einzelprobe hatte eine Osmolarität von 293 mosm/l, wobei zu diesem Zeitpunkt die Plasmaosmolarität 254 mosm/l betrug. Die Konzentriertätigkeit der Niere nahm also während der ersten Tage der Lithiumtherapie gegenüber der Phase vor Lithiumgabe deutlich ab. Es bestand aber offenbar zu keinem Zeitpunkt eine Wasserdiurese (U/P osmol unter 1). Dies bedeutet, daß die Harnkonzentrierung zu diesem Zeitpunkt

bei weiterhin pathologisch erniedrigter Plasmaosmolarität immer noch inadäquat erhöht war.

Wie Abbildung 1 B weiter zeigt, nahm die Urinosmolarität trotz andauernder Lithiumgabe sehr bald wieder zu und erreichte noch unter Lithium wieder die Ausgangswerte von 700 bis 800 mosm/l. Nach Absetzen der Lithiumzufuhren am 41. Tag blieben alle drei Parameter zunächst stabil. Eine vermehrte perorale Flüssigkeitszufuhr ab dem 46. Krankheitstag hatte am Folgetag bei Konstanz der Urinosmolarität einen deutlichen Abfall von Plasmanatrium und Plasmaosmolarität zur Folge, der sich in den nächsten Tagen fortsetzte. Am 52. Tag wurde schließlich bei wiederum deutlich erniedrigtem Plasmanatrium (ca. 125 mmol/l bzw. 255 mosm/l) erneut Lithium verordnet. Es ist ersichtlich, daß die Normalisierung von Plasmanatrium und Plasmaosmolarität sowie die Reduktion der Urinosmolarität erst mit einer Verzögerung von drei bis vier Tagen nach Beginn dieser zweiten Lithiumtherapie erfolgten.

3.3. U/P osmol, C osmol, Tc_{H2O}

Diese Größen sind auf den Abbildungen 2 A und B sowie Abbildung 3 dargestellt. Der Quotient U/P osmol war zu jeder Zeit der Beobachtung größer als 1, denn, wie oben erwähnt, erreichte die Urinosmolarität auch unter Lithium nie Werte von 280 mosm/l oder gar darunter. Insgesamt zeigte U/P osmol, abgesehen von der initialen Krankheitsphase und den beiden Episoden unter Lithiumtherapie, recht geringe Schwankungen und lag im Mittel bei etwa 3, entsprechend einer Urinosmolarität von 750 bis 800 mosm/l. Die ausgeprägteste Konstanz der Werte von U/P osmol fand sich vom 17. Tag an nach Anhebung der extrem niedrigen Plasmanatriumwerte durch massive Natriumsubstitution und zwischen den beiden Phasen der Lithiumtherapie.

Das Absinken von U/P osmol während der Zufuhr von Lithiumcarbonat ist darauf zurückzuführen, daß die Urinosmolarität verhältnismäßig stärker abfiel als die Plasmaosmolarität durch Anstieg des Plasmanatriums zunahm. Die Schwankungen von U/P osmol in der ersten Krankheitswoche sind durch die Inkonstanz der Urinosmolarität in der entsprechenden Zeit verursacht.

Die osmolare Clearance betrug als Produkt von U/P osmol und Harnzeitvolumen etwa 4 ml/min, reduzierte sich aber mit Beginn der Lithiumeinnahme auf die Hälfte und nahm auch in der Folgezeit mit großer Konstanz Werte von etwa 2 ml/min an. Die osmolare Clearance wurde aufgrund der oben gezeigten geringen Schwankungsbreite von U/P osmol im wesentlichen durch die Höhe des Harnvolumens bestimmt (vergleiche hierzu die Abbildungen 4 A und B). Der hohen osmolaren Clearance am 15. und 16. Krankheitstag entspricht also ein hohes Harnvolumen. Die massiven Natriumeinfuhren an diesen Tagen wurden umgehend wieder durch die Niere ausgeschieden, wozu ein erhöhtes Harnvolumen benötigt wurde.

Betrachten wir nochmals die Formel für die osmolare Clearance

$$C\ osmol = \frac{U\ osmol \times UV}{P\ osmol}$$

und berücksichtigen die Tatsache, daß das Produkt aus Urinosmolarität und Harnzeitvolumen der osmolaren Exkretion entspricht, so wird erkennbar, daß generell die osmolare Clearance und die osmolare Exkretion in einer sehr engen Beziehung zueinander stehen. Wie oben dargelegt, wird die osmolare Exkretion im wesentlichen durch die Ausscheidung von Harnstoff, Natrium und Kalium im Urin determiniert. Eine vermehrte Ausscheidung dieser Substanzen wird also auch eine erhöhte osmolare

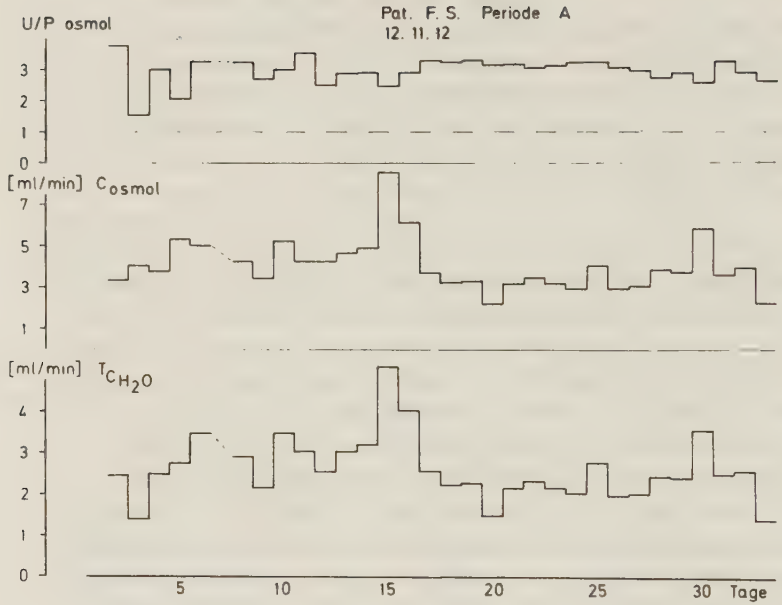

Abbildung 2 A

Verhältnis von Urinosmolarität zu Plasmaosmolarität (U/P osmol), osmolare Clearance (C osmol) und Rücknahme von osmotisch freiem Wasser durch die Niere (Tc_{H2O}) bei dem Patienten F.S. während der ersten Krankheitsperiode (vor der Therapie mit Lithiumcarbonat). U/P osmol größer als 1 bedeutet Antidiurese, U/P osmol kleiner als 1 bedeutet Wasserdiurese. Weitgehend paralleler Verlauf von C osmol und Tc_{H2O} aufgrund recht konstanten Harnvolumens.

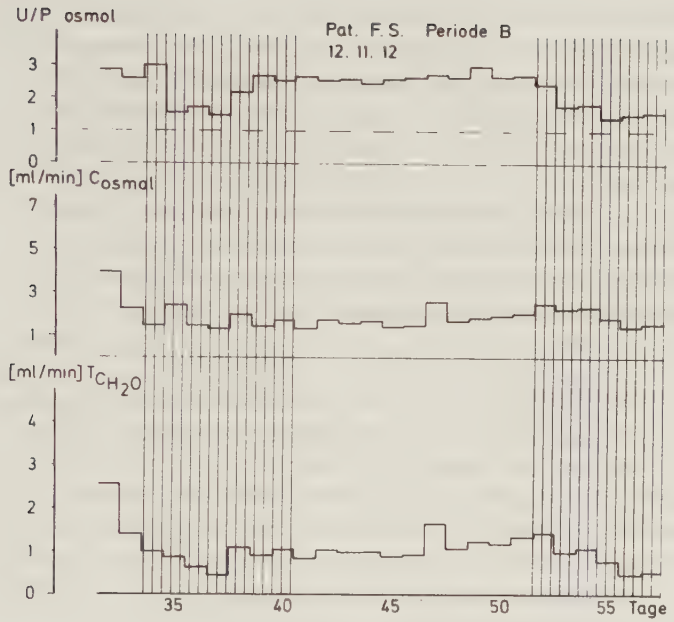

Abbildung 2 B

Verhältnis von Urinosmolarität zu Plasmaosmolarität (U/P osmol), osmolare Clearance (C osmol) und Rücknahme von osmotisch freiem Wasser durch die Niere (Tc_{H2O}) bei dem Patienten F.S. während der zweiten Krankheitsperiode (unter der Therapie mit Lithiumcarbonat). Tage der Lithiumeinnahme sind durch Schraffur kenntlich gemacht. Auch unter Lithium keine Wasserdiurese. Vergleiche Abbildung 2 A.

Clearance zur Folge haben. Gleiches gilt sinngemäß für die Abnahme der osmolaren Exkretion. Der beträchtliche Unterschied in der osmolaren Clearance zwischen der ersten (Abbildung 2 A) und der zweiten Krankheitsphase (Abbildung 2 B) ist somit zwanglos damit zu erklären, daß konsequenterweise mit Beginn der Lithiumtherapie auf eine Natriumsubstitution verzichtet wurde und die renale Natriumexkretion schlagartig abnahm. Es ist jedoch anzumerken, daß auch die Harnstoffexkretion in den beiden Krankheitsperioden verschieden hoch war (siehe unten).

Wie aus den Abbildungen 2 A und B weiterhin ersichtlich ist, war Tc_{H2O}, also die Rücknahme von osmotisch freiem Wasser, während der gesamten Beobachtungszeit positiv, das heißt, der Patient befand sich permanent in Antidiurese. Es wird außerdem deutlich, daß Tc_{H2O} gegenüber der osmolaren Clearance praktisch einen parallelen Verlauf zeigte. Betrachtet man die Formel

$$Tc_{H2O} = C\ osmol - UV,$$

so erklärt sich dies Phänomen dadurch, daß das Harnvolumen während der gesamten Beobachtungszeit weitgehend konstant blieb. Die Rücknahme von osmotisch freiem Wasser betrug in der ersten Krankheitsperiode im Mittel etwa 2,5 ml/min und sank mit Beginn der ersten Lithiumgabe in der zweiten Krankheitsphase auf im Mittel etwa 1 ml/min ab.

Es steht außer Zweifel, daß die Rücknahme von osmotisch freiem Wasser (Tc_{H2O}) die Bilanz von osmotisch freiem Wasser mitbestimmt. Die beiden anderen Faktoren, die in diese Bilanz mit eingehen, sind die Zufuhr von osmotisch freiem Wasser und der extrarenale Verlust von osmotisch freiem Wasser über Perspiratio. Werden diese beiden Fak-

toren über einen bestimmten Zeitraum konstant gehalten, so ist anzunehmen, daß das Verhalten von Tc_{H2O} und der Tonizität des Körperwassers in einer umgekehrten Beziehung zueinander stehen. Das heißt, daß sich ein bestimmtes Tc_{H2O} einstellen wird, damit die Osmolarität des Körperwassers konstant bleibt. Wird dies Tc_{H2O} unterschritten, das heißt, wird über die Niere zu wenig osmotisch freies Wasser zurückgenommen, so wird die Tonizität des Körperwassers steigen, kenntlich an einer Zunahme der Plasmaosmolarität. Wird dagegen unter diesen Bedingungen dieser Sollwert für Tc_{H2O} überschritten, das heißt, gewinnt die Niere relativ zu viel osmotisch freies Wasser zurück, so wird die Tonizität des Körperwassers abnehmen, kenntlich an einer Abnahme der Plasmaosmolarität.

In Abbildung 3 ist einigermaßen willkürlich ein Tc_{H2O} von 1 ml/min kenntlich gemacht. Es hat nun den Anschein, als ob für den Patienten F.S., der in diesem Zeitraum bezüglich der Zufuhr von osmotisch freiem Wasser und der Perspiratio recht stabile Bedingungen zeigte, dies Tc_{H2O} von etwa 1 ml/min der oben beschriebene kritische Sollwert gewesen ist. Es ist ersichtlich, daß am 2. bis 4. Tag der ersten Lithiumgabe das Absinken von Tc_{H2O} unter 1 ml/min mit einem rapiden Anstieg der Plasmaosmolarität einherging, während sich in der nachfolgenden Phase vom 38. bis 46. Krankheitstag bei einem Tc_{H2O} von recht exakt 1 ml/min eine stabile Plasmaosmolarität im Normbereich ausbildete. Ab dem 47. Krankheitstag lag im Anschluß an eine Wasserbelastung Tc_{H2O} deutlich über 1, was mit einem bedeutenden Abfall der Plasmaosmolarität bis auf etwa 250 mosm/l einherging. Am 4. Tag der zweiten Lithiumgabe fiel Tc_{H2O} wiederum unter 1 ml/min ab, gleichzeitig stieg die Plasmaosmolarität rasch an.

Man kann aus dieser Beobachtung den Schluß ableiten, daß der Patient mit SIADH unfähig ist, die Feinregulation

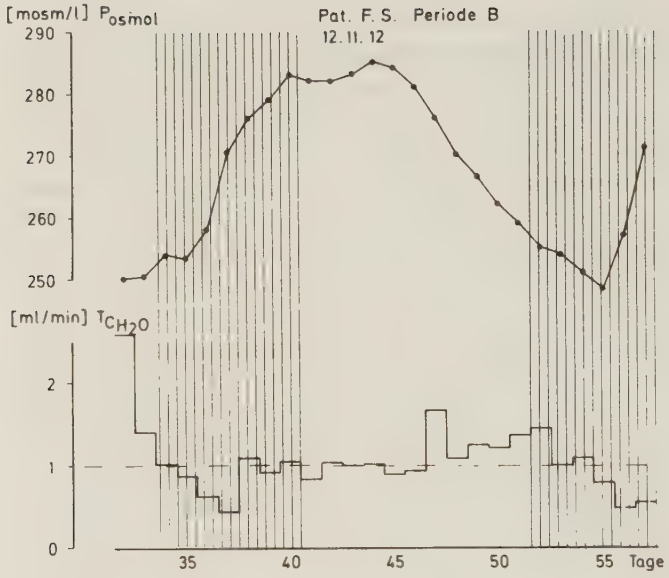

Abbildung 3

Plasmaosmolarität (P osmol) und Rücknahme von osmotisch freiem Wasser durch die Niere (Tc_{H2O}) bei dem Patienten F.S. während der zweiten Krankheitsperiode (unter der Therapie mit Lithiumcarbonat). Wiederum sind Tage der Lithiumeinnahme durch Schraffur gekennzeichnet. Absinken von Tc_{H2O} unter den fiktiven Sollwert von etwa 1 führt zum Anstieg der Plasmaosmolarität.

der Bilanz für osmotisch freies Wasser über Änderungen von Tc_{H2O} vorzunehmen, und daß Situationen, die die Bildung von osmotisch freiem Wasser durch die Niere befördern, zu einer Vermehrung seines Körperwassers mit konsekutiver Dilution des extrazellulären Natriums führen müssen.

3.4. Natrium-und Wasserbilanz

Natrium- und Wasserbilanz sowie Harnzeitvolumen und Urinnatriumkonzentration sollen anhand der Abbildungen 4 A und B, 5 und 6 erläutert werden. Das Harnzeitvolumen schwankte insgesamt während der Beobachtungszeit zwischen 0,5 und 3,5 ml/min, entsprechend 30 bis 210 ml/h. Von den Tagen 3 bis 5, 15 bis 16 und 30 abgesehen - an ihnen wurden hohe Natriumzufuhren angeordnet -, betrug das Harnzeitvolumen recht konstant 1 ml/min, ab dem 34. Tag unter Lithium etwas weniger. Die Nierenfunktion des Patienten F.S. war über die gesamte Beobachtungszeit gut. Die Konzentration von Natrium im Urin schwankte bis zum 33. Krankheitstag zwischen 100 und fast 300 mmol/l. Das entspricht einer renalen Natriumexkretion von 200 bis über 900 mmol/24 h. Umgerechnet bedeutet dies einen täglichen Verlust von 12 bis über 50 g Kochsalz. Ein Vergleich mit Abbildung 1 A zeigt, daß jeder Anstieg der Plasmanatriumkonzentration von einer starken Natriumausscheidung im Urin begleitet war. An den Tagen 15 und 16 sowie 29 hatte der Patient besonders große Natriumzufuhren. Darauf folgten jeweils massiv erhöhte renale Natriumexkretionen. Ansonsten wurden in den Tagen vor Anordnung der Lithiumtherapie pro 24 h etwa 400 mmol Natrium, entsprechend rund 24 g Kochsalz, ausgeschieden. Eine genaue Aufschlüsselung der Natriumzufuhren war uns bei dem Patienten nur für zwei Wochen nach Aufnahme im Klinikum möglich, da, wie bereits in Kapitel 2 betont wurde, bei oraler Einnahme

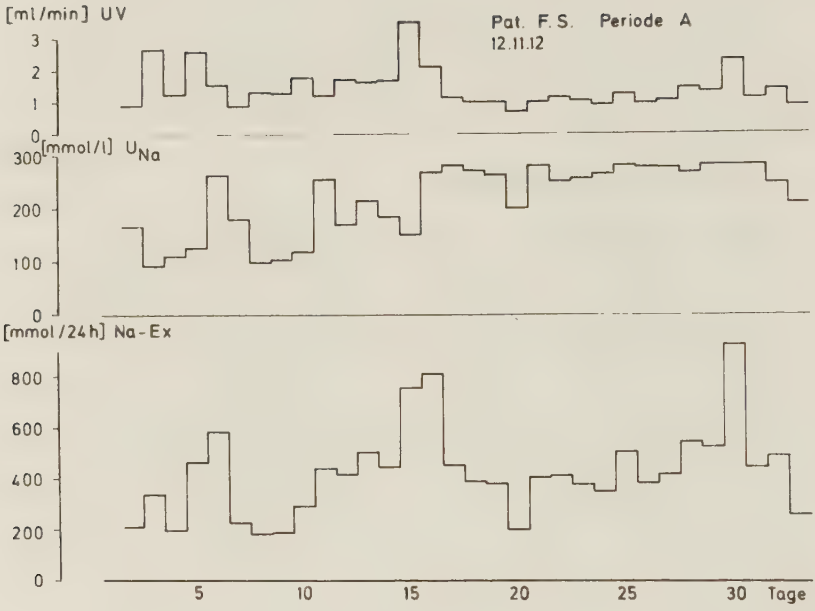

Abbildung 4 A

Harnvolumen (UV), Konzentration von Natrium im Urin (U Na) und renale Natriumexkretion (Na-Ex) bei dem Patienten F.S. während der ersten Krankheitsperiode (vor der Therapie mit Lithiumcarbonat). Offensichtlich sind die beachtlichen Natriumverluste durch die Niere.

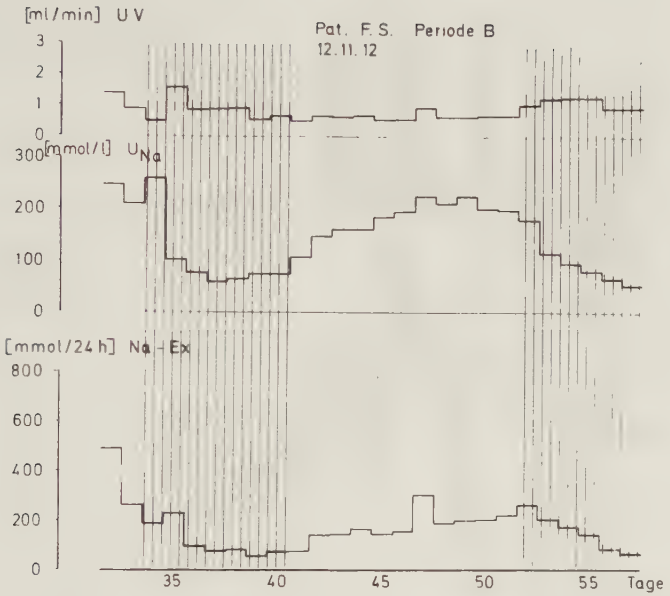

Abbildung 4 B

Harnvolumen (UV), Konzentration von Natrium im Urin (U Na) und renale Natriumexkretion (Na-Ex) bei dem Patienten F.S. während der zweiten Krankheitsperiode (unter der Therapie mit Lithiumcarbonat). Die Verminderung der renalen Natriumverluste unter Lithium wird deutlich.

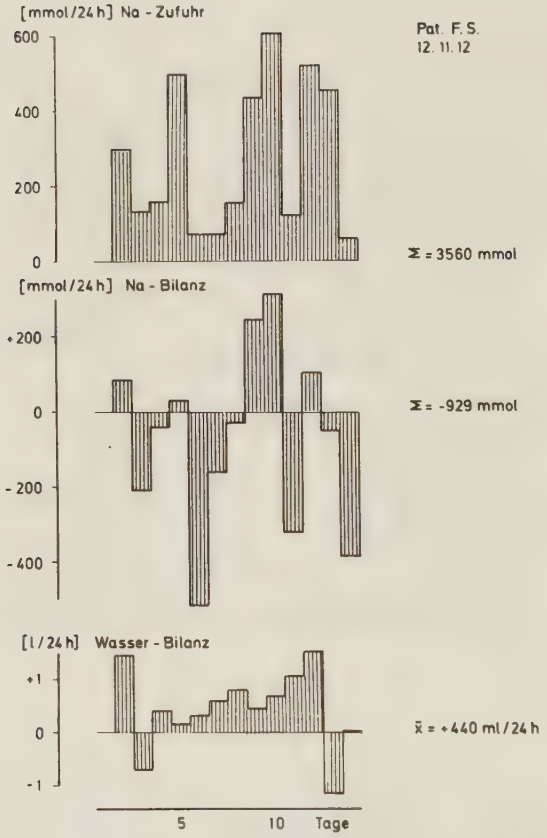

Abbildung 5

Natriumzufuhr, Natriumbilanz und Wasserbilanz bei dem Patienten F.S. vom 2. bis 14. Krankheitstag. Trotz massiver Natriumzufuhren Ausbildung einer negativen Natriumbilanz. Wasserbilanz mäßig positiv.

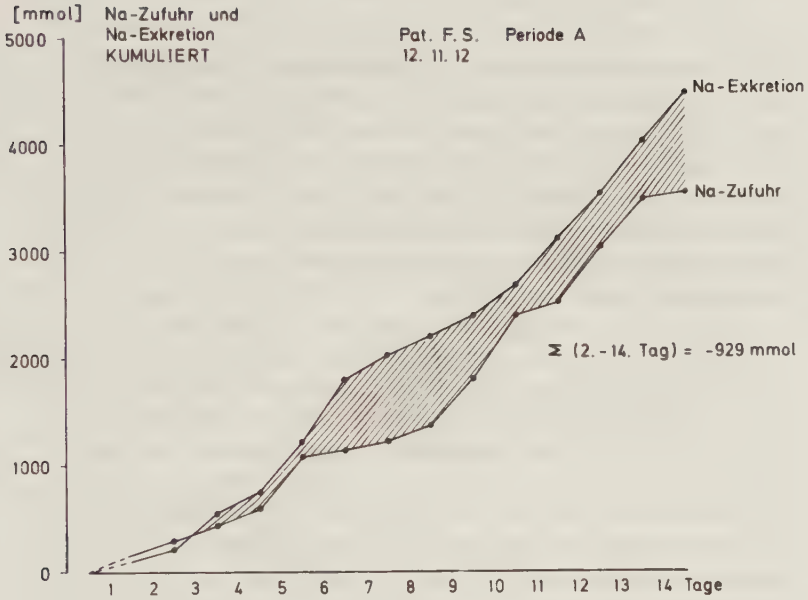

Abbildung 6

Kumulierte Darstellung der Natriumzufuhren und renalen Natriumexkretionen bei dem Patienten F.S. vom 2. bis 14. Krankheitstag. Die schraffierte Fläche stellt als Differenz zwischen Natriumexkretion und Natriumzufuhr den beträchtlichen Natriumverlust dar.

gemischter Kost keine verläßlichen Angaben über Natriumeinfuhren gemacht werden können.

In Abbildung 5 sind für die Tage 2 bis 14 den Natriumzufuhren die Natrium- und Wasserbilanzen gegenübergestellt. Auch anhand dieser Darstellung wird deutlich, daß starke Natriumzufuhren erhöhte Natriumexkretionen mit negativer Natriumbilanz zur Folge hatten. Es ist somit nicht verwunderlich, daß auch nach stärkster Natriumsubstitution die Plasmanatriumkonzentration nur für kurze Zeit angehoben werden konnte. Aus Abbildung 5 ist weiterhin ersichtlich, daß sich bei einer mittleren Natriumzufuhr von etwa 250 mmol/24 h über 14 Tage eine kumulativ negative Natriumbilanz von rund 900 mmol ergab.

Die kumulative Natriumbilanz geht auch aus Abbildung 6 hervor. Wir stellten hier die Natriumzufuhren aus Abbildung 5 und die Natriumexkretionen aus Abbildung 4 A für die Tage 2 bis 14 kumuliert dar. Die Differenz zwischen Exkretion und Zufuhr entspricht dem kumulierten renalen Natriumverlust, der innerhalb von zwei Wochen 929 mmol erreichte. Interessanterweise lag dies Natriumdefizit schon am 6. bis 7. Tag in voller Höhe vor und änderte sich späterhin nur noch geringfügig. Dies dürfte grundsätzlich auch für die restlichen Tage vor Einsetzen der Behandlung mit Lithiumcarbonat gelten, obwohl wir aus den schon dargelegten Gründen für diese Zeit exakte Natriumbilanzen nicht mehr erstellen konnten.

Wie Abbildung 4 verdeutlicht, bewirkte die Einnahme von Lithiumcarbonat ab dem 34. Tag einen merklichen Abfall der Urinnatriumkonzentration sowie der renalen Natriumexkretion. Wir maßen Konzentrationen von deutlich unter 100 mmol/l bzw. Exkretionen um 100 mmol/24 h. Das Aussetzen der oralen Lithiumzufuhr hatte einen merklichen Anstieg beider Parameter zur Folge. Dennoch stieg die

Natriumexkretion auf deutlich geringere Werte an, als wir sie bis zum 33. Krankheitstag vorfanden. Der ursächliche Zusammenhang liegt, wie bereits erwähnt wurde, in der Tatsache, daß vom 35. Tag an auf parenterale Natriumzufuhren ganz verzichtet wurde und somit der Salzverlustmechanismus, der später diskutiert werden soll, nicht in extremer Weise in Gang kam. Auf die auffällige Zunahme der Natriumexkretion am 47. Tag, die eindeutig im Zusammenhang mit der Wasserbelastung stand, soll später noch eingegangen werden. Nach erneuter Lithiumgabe ab dem 52. Tag wiederholte sich der Abfall der Urinnatriumkonzentration und der Natriumexkretion durch die Niere auf Werte unter 100 mmol/l bzw. um 100 mmol/24 h. Ähnlich wie der entsprechende Anstieg des Plasmanatriums und der Plasmaosmolarität trat diese Entwicklung mit leichter zeitlicher Verzögerung ein.

Wie Abbildung 5 unten ausweist, war die Wasserbilanz über die ersten 14 Krankheitstage im Mittel mit 440 ml/24 h positiv. Lediglich am 3. und 13. Tag trat eine negative Wasserbilanz auf. Dies wird von uns folgendermaßen interpretiert: Das Harnvolumen kann als Quotient aus osmolarer Exkretion und Urinosmolarität aufgefaßt werden. Hohe osmolare Exkretionen aufgrund hoher Natrium- und/oder hoher Harnstoffexkretionen müssen daher auch bei hoher Urinosmolarität zwangsläufig hohe Harnvolumina mit sich bringen. Wird diesem Umstand nicht durch entsprechend liberale Flüssigkeitszufuhr Rechnung getragen, so muß dies zu einer negativen Wasserbilanz führen. Es sei an dieser Stelle noch vermerkt, daß auch am 15. und 16. Krankheitstag (in Abbildung 5 nicht dargestellt, siehe dazu Abbildung 9 A), an denen die osmolaren Exkretionen des Patienten F.S. mit 3000 bzw. 2500 mmol/24 h Maximalwerte erreichten, negative Wasserbilanzen auftraten.

P Na	[mmol/l]	126,1
P osmol	[mosm/l]	263
U osmol	[mosm/l]	945
UV	[ml/min]	1,44
C osmol	[ml/min]	5,17
Tc_{H2O}	[ml/min]	3,73
C Kreat	[ml/min]	163,8
Kreat-Ex	[g/24 h]	1,89
Urea-Ex	[g/24 h]	37,5
Na-Ex	[mmol/24 h]	485,9
K-Ex	[mmol/24 h]	87,5
Osmol-Ex	[mosm/24 h]	1960,0
P K	[mmol/l]	4,42

Tabelle 2

Die Darstellung einer Phase mit massiver Natriurese und Antidiurese bei dem Patienten F.S. am 11. Krankheitstag nach starker Zufuhr hypertoner Natriumchloridlösungen. Bemerkenswert ist die deutliche Hyponatriämie und Hypoosmolarität des Plasmas und eine über die Norm gesteigerte Kreatininclearance. Dargestellt sind Plasmanatrium, Plasmaosmolarität, Urinosmolarität, Harnzeitvolumen, osmolare Clearance, Rücknahme von osmotisch freiem Wasser durch die Niere, Kreatininclearance, Kreatininexkretion, Harnstoffexkretion, Natrium- und Kaliumexkretion, osmolare Exkretion und Plasmakalium.

Messung / Messperiode		I	II
P Na	[mmol/l]	123,0	120,1
P osmol	[mosm/l]	247	254
U osmol	[mosm/l]	967	742
UV	[ml/min]	0,83	1,67
C osmol	[ml/min]	3,25	4,88
Tc_{H2O}	[ml/min]	2,42	3,21
C Kreat	[ml/min]	128,7	150,3
Kreat-Ex	[g/24 h]	1,12	1,52
Urea-Ex	[g/24 h]	27,5	42,1
Na-Ex	[mmol/24 h]	257,0	398,2
K-Ex	[mmol/24 h]	58,6	106,3
Osmol-Ex	[mosm/24 h]	1155,7	1784,3
P K	[mmol/l]	3,97	3,93

Tabelle 3

Effekt der Infusion von 50 ml Äthanol 96% in 500 ml Voll-Elektrolytlösung am 12. Krankheitstag. Es tritt keine Wasserdiurese ein (Meßperiode II). Zum Vergleich Meßperiode I, vorher durchgeführt bei dem Patienten F.S. unter Vermeidung parenteraler Zufuhren von natriumhaltigen Lösungen. Dargestellt sind Plasmanatrium, Plasmaosmolarität, Urinosmolarität, Harnzeitvolumen, osmolare Clearance, Rücknahme von osmotisch freiem Wasser durch die Niere, Kreatininclearance, Kreatininexkretion, Harnstoffexkretion, Natrium- und Kaliumexkretion, osmolare Exkretion und Plasmakalium.

Die Tabellen 2, 3 und 4 sollen die bereits angesprochene Problematik der Hyponatriämie bei bestehender Antidiurese und Natriurese weiter verdeutlichen. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse einer Meßperiode, die wir am 11. Tag über drei Stunden durchführten, dargestellt. Tags zuvor waren große Mengen hypertoner Natriumchloridlösung infundiert worden (man vergleiche hierzu Abbildung 5). Dennoch zeigten sich Hyponatriämie und Hypoosmolarität, die mit einer inadäquat hohen Urinosmolarität vergesellschaftet war. Die bedeutende Natriurese hatte eine entsprechend hohe osmolare Clearance und osmolare Exkretion zur Folge. Bei einem Harnzeitvolumen von nur 1,4 ml/min ergab sich auch ein mit 3,7 ml/min ungewöhnlich hohes Tc_{H2O}. Die Kreatinenclearance lag deutlich über der Norm, ebenso die Harnstoffexkretion, was im Sinne einer posttraumatischen Katabolie interpretiert werden darf. Zusammenfassend stellt die massive Natriurese nach forcierter Natriumsubstitution bei gleichzeitig bestehender deutlicher Hyponatriämie den typischen Befund der Tabelle 2 dar.

Am 12. Tag wurde der Versuch unternommen, durch Verordnung von 50 ml Äthanol 96% in 500 ml Vollelektrolytlösung, die von 16 Uhr bis 18 Uhr infundiert wurden, einen Übergang in die Wasserdiurese zu erzwingen. Wir sammelten den während dieser beiden Stunden ausgeschiedenen Urin und entnahmen um 18 Uhr Blut. Die Meßergebnisse und Berechnungen sind unter Meßperiode II in Tabelle 3 aufgelistet. Zuvor führten wir in entsprechender Weise am selben Tag eine erste Meßperiode von 6 bis 10 Uhr durch, während der keine natriumhaltigen Lösungen parenteral zugeführt wurden. Wir stellten sie in Tabelle 3 als Vergleichsperiode I dar. Die Urinosmolarität reduzierte sich unter Äthanol nur geringfügig. Bei verdoppeltem Harnminutenvolumen erhöhte sich die Natriumexkretion auf fast 400 mmol/24 h, was mit der Zufuhr der Vollelektrolytlösung erklärt werden muß. Plasmanatrium und Plasmaosmo-

larität blieben nahezu konstant und damit deutlich unter dem Normwert. Zusammenfassend zeigt Tabelle 3, daß es nicht gelang, mit Äthanol eine Wasserdiurese zu erzeugen,und daß die Zunahme der Diurese durch vermehrte Natriurese verursacht war.

Vom 14. auf den 15. Krankheitstag trat eine Verschlechterung im Zustand des Patienten F.S. ein. Unter der Symptomatik einer Hirnschwellung und bei neurologischer Verschlechterung maßen wir in der Meßperiode I (Tabelle 4), die von 10 Uhr (14. Tag) bis 6 Uhr (15. Tag) durchgeführt wurde, ein Plasmanatrium von 114,5 mmol/l und eine Plasmaosmolarität von 239 mosm/l. Diese Werte waren die tiefsten, die bei F.S. jemals gemessen wurden. Sie führten am 15. Tag ab 13 Uhr zu einer Bolus-Infusion von 100 ml Mannitol 20% bei gleichzeitiger Gabe von 100 ml NaCl 10%. Anschließend wurde 10%ige Kochsalzlösung 25 ml/h bis in die Nacht hinein infundiert. Wir protokollierten diese Maßnahmen in der Meßperiode II in Tabelle 4, die von 13 bis 17.30 Uhr dauerte. Es zeigte sich ein Anstieg des Plasmanatriums auf 126 mmol/l und ein Anstieg der Plasmaosmolarität auf 260 mosm/l. Eindrucksvoll waren weiterhin die Steigerungen der osmolaren Clearance, der osmolaren Exkretion, der Rücknahme von osmotisch freiem Wasser sowie der Natriumexkretion bei nahezu unveränderter Urinosmolarität und Kreatininclearance. Tabelle 4 zeigt zusammenfassend, daß eine sehr energische Substitution von hypertoner Natriumchloridlösung zu einer mäßigen Erhöhung der Plasmanatriumkonzentration und der Plasmaosmolarität führte. Gleichzeitig trat jedoch auch eine exzessive Natriurese mit konsekutiver Erhöhung der osmolaren Clearance, osmolaren Exkretion und Rücknahme von osmotisch freiem Wasser auf. All dies sind Effekte, die den therapeutischen Nutzen der forcierten Natriumzufuhren bei Patienten mit SIADH immer wieder rasch zunichte machen.

Messung \ Messperiode		I	II
P Na	[mmol/l]	114,5	126,0
P osmol	[mosm/l]	239	260
U osmol	[mosm/l]	701	640
UV	[ml/min]	1,75	3,48
C osmol	[ml/min]	5,13	8,57
Tc_{H2O}	[ml/min]	3,38	5,09
C Kreat	[ml/min]	147,5	120,1
Kreat-Ex	[g/24 h]	1,49	1,38
Urea-Ex	[g/24 h]	49,0	53,1
Na-Ex	[mmol/24 h]	442,0	755,2
K-Ex	[mmol/24 h]	103,1	128,8
Osmol-Ex	[mosm/24 h]	1766,6	3207,2
P K	[mmol/l]	4,86	5,08

Tabelle 4

Extreme Hyponatriämie und Hypoosmolarität des Plasmas bei dem Patienten F.S. am 14. Krankheitstag (Meßperiode I). Nur mäßiger Anstieg beider Werte nach massiver Zufuhr hypertoner Kochsalzlösungen und Verabfolgung von Mannitol 20%. Ausgeprägte Natriurese (Meßperiode II). Dargestellt sind Plasmanatrium, Plasmaosmolarität, Urinosmolarität, Harnzeitvolumen, osmolare Clearance, Rücknahme von osmotisch freiem Wasser durch die Niere, Kreatininclearance, Kreatinin- und Harnstoffexkretion, Natrium- und Kaliumexkretion, osmolare Exkretion und Plasmakaliumspiegel.

3.5. Kreatinin und Harnstoff

In den Abbildungen 7 A und B sind Plasmakreatininspiegel, Kreatininclearance und die 24-Stunden-Kreatininexkretionen über die gesamte Zeit der stationären Behandlung des Patienten F.S. dargestellt. Der Plasmakreatininspiegel war insgesamt sehr konstant und lag fast immer im Normbereich von 0,8 bis 1,0 mg/100 ml, gelegentlich sogar etwas darunter. Der Normwert für die Kreatininclearance dürfte für den 67jährigen Patienten mit 70 kg Normgewicht und 173 cm Körpergröße bei etwa 100 ml/min liegen. Es ist ersichtlich, daß dieser Wert in der zweiten Krankheitswoche und im Zusammenhang mit der ersten Lithiumgabe deutlich überschritten wurde, und daß der Patient alles in allem während der gesamten Beobachtungszeit ein eher hohes Glomerulumfiltrat hatte. Der Sollwert für die Kreatininexkretion dürfte bei dem Patienten bei etwa 1,2 g/24 h gelegen haben. Auch dieser Wert wurde in der frühen posttraumatischen Phase und im Zusammenhang mit der ersten Lithiumtherapie um rund 30% überschritten. Eine erhöhte Kreatininexkretion nach Polytrauma wurde von uns in letzter Zeit häufiger beobachtet und dürfte im Sinne einer posttraumatischen Katabolie zu interpretieren sein. Für die Erhöhung der Kreatininclearance und der Kreatininexkretion unter Lithiumcarbonat haben wir bisher keine befriedigende Erklärung.

Die Abbildungen 8 A und B zeigen den Verlauf von Plasmaharnstoff, Harnstoffclearance und 24-Stunden-Harnstoffexkretion. Alle drei Parameter verliefen im wesentlichen zueinander parallel. Die anfängliche katabole Phase, die etwa drei Wochen bestand, ging mit 24-Stunden-Harnstoffexkretionen zwischen 40 und 60 g/24 h einher, das heißt mit dem Drei- bis Vierfachen des Normalwertes. Eine hohe Harnstoffclearance in dieser Phase hatte zur Folge, daß der Plasmaharnstoffspiegel nur unbedeutend anstieg und

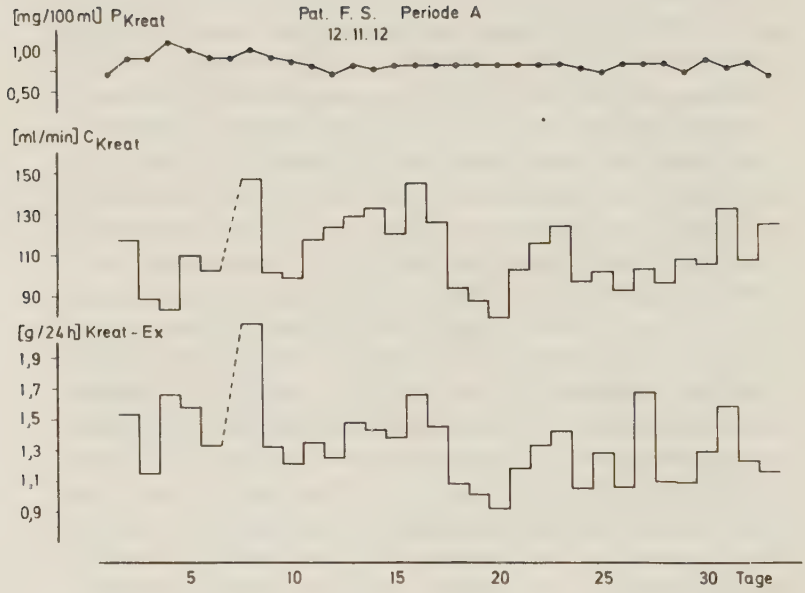

Abbildung 7 A

Plasmakreatininspiegel (P Kreat), Kreatininclearance (C Kreat) und renale Kreatininexkretion (Kreat-Ex) bei dem Patienten F.S. während der ersten Krankheitsperiode. Posttraumatisch erhöhte Kreatininclearance und Kreatininexkretion.

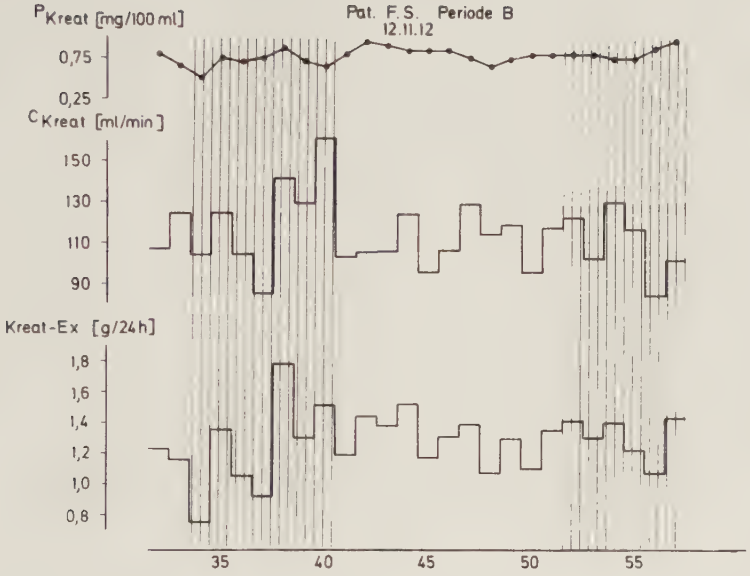

Abbildung 7 B

Plasmakreatininspiegel (P Kreat), Kreatininclearance (C Kreat) und renale Kreatininexkretion (Kreat-Ex) bei dem Patienten F.S. während der zweiten Krankheitsperiode. Erhöhte Kreatininclearance und Kreatininexkretion am Ende der ersten Lithiumtherapie (34. bis 40. Tag).

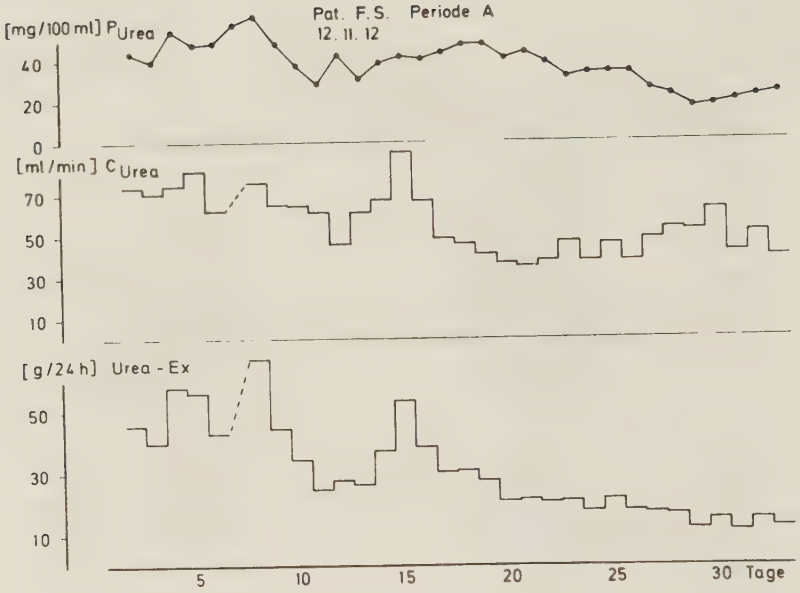

Abbildung 8 A

Plasmaharnstoffspiegel (P Urea), Harnstoffclearance (C Urea) und renale Harnstoffexkretion (Urea-Ex) bei dem Patienten F.S. während der ersten Krankheitsperiode. Initiale Katabolie mit Erhöhung aller drei Parameter, am Ende der dritten Krankheitswoche Übergang zu einer eher anabolen Stoffwechsellage mit entsprechendem Abfall der Harnstoffwerte.

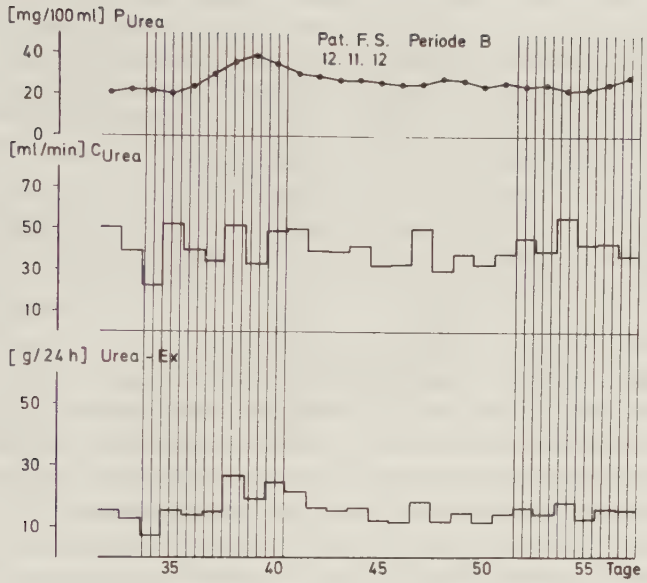

Abbildung 8 B

Plasmaharnstoffspiegel (P Urea), Harnstoffclearance (C Urea) und renale Harnstoffexkretion (Urea-Ex) bei dem Patienten F.S. während der zweiten Krankheitsperiode. Leichte Zunahme der Harnstoffproduktion unter der ersten Lithiumtherapie, sonst stabil niedrige Werte.

einen Wert von 60 mg/100 ml nicht überschritt. In der Zeit vom 17. bis zum 23. Krankheitstag wird der Übergang zu einer eher anabolen Stoffwechsellage deutlich. Die 24-Stunden-Harnstoffexkretion stellte sich schließlich auf ein stabiles Niveau um etwa 15 g/24 h ein. Gleichzeitig führte eine Harnstoffclearance um etwa 40 ml/min zu einem Abfall des Plasmaharnstoffspiegels auf Werte zwischen 20 und 30 mg/100 ml. Der niedrigste Plasmaharnstoffwert wurde am 29. Krankheitstag mit 16 mg/100 ml gemessen.

Der Verlauf der 24-Stunden-Harnstoffexkretion war bei dem Patienten F.S. typisch für den Zustand nach Polytrauma. Wir finden hier regelmäßig eine Zunahme der Harnstoffexkretion auf ein Vielfaches der Norm mit einem Gipfel gegen Ende der ersten Krankheitswoche und einem häufig sehr eindrucksvollen Abfall auf Normalwerte im Verlauf der dritten Krankheitswoche. Ist die Niere in der Lage, diesen vermehrten posttraumatischen Anfall von Harnstoff durch eine entsprechend rasche Elimination zu beantworten, so werden die Plasmaharnstoffwerte nur geringe Erhöhungen zeigen.

Wie aus Abbildung 8 B ersichtlich, trat im Zusammenhang mit der ersten Lithiumgabe eine kurzfristige Zunahme der Harnstoffexkretion von etwa 15 auf etwa 25 g/24 h ein. Dies war bei konstanter Harnstoffclearance mit einer temporären Erhöhung des Plasmaharnstoffwertes von etwa 20 auf fast 40 mg/100 ml vergesellschaftet. Auch für diese offensichtliche Zunahme der Harnstoffproduktion unter der ersten Lithiumgabe, die an das Verhalten der Kreatininproduktion erinnert (siehe Abbildung 7 B), haben wir keine befriedigende Erklärung.

3.6. Osmolare Exkretion

Die Abbildungen 9 A und B geben Auskunft über die osmolare Exkretion in Milliosmol pro 24 Stunden und deren Zusammensetzung. Den größten Anteil an der osmolaren Exkretion hatten Natrium und Harnstoff, einen geringeren nahmen weitere osmotisch aktive Substanzen wie Kalium, Glukose, Kreatinin u.a. ein. In den Abbildungen repräsentieren die unteren (weißen) Flächen des Anteil des Harnstoffs, die mittleren (schraffierten) den des Natriums und die oberen (weißen) den der sonstigen osmotisch aktiven Teilchen. Die osmolare Exkretion war bis zum Einsetzen der Lithiumtherapie sehr hoch und unterschritt den Wert von 1000 mosm/24 h nur an zwei Tagen. Vom 34. Tag an stellte sich bei etwa 700 mosm/24 h eine konstante Exkretion ein. An den Tagen 2 bis 33 hatte das Natrium einen ungewöhnlich großen Anteil an der osmolaren Exkretion, der prozentuale Anteil des Harnstoffs war, von der ersten Krankheitswoche abgesehen, niedriger. Unter Lithiumcarbonat reduzierte sich die gesamte osmolare Exkretion. Wir führen dies auf die Abnahme der Natriumexkretion unter Lithium zurück. Ex sei an dieser Stelle vermerkt, daß die 24-Stunden-Exkretion unter Normalbedingungen und interessanterweise auch nach Standardoperationen mit unkompliziertem postoperativen Verlauf recht konstant 800 mosm/24 h beträgt. Die osmolaren Exkretionen des beschriebenen Patienten F.S. waren also bis zum Beginn der Lithiumtherapie verdoppelt bis verdreifacht.

Die Höhe der Natriumexkretion, die in Abbildung 9 A deutlich zum Ausdruck kommt, entspricht der paradoxen Situation des Organismus mit Schwartz-Bartter-Syndrom: Die starken parenteralen Natriumzufuhren, die bis zum Beginn der Lithiumtherapie erfolgten, ließen nicht etwa den Plasmanatriumspiegel ansteigen, sondern führten im

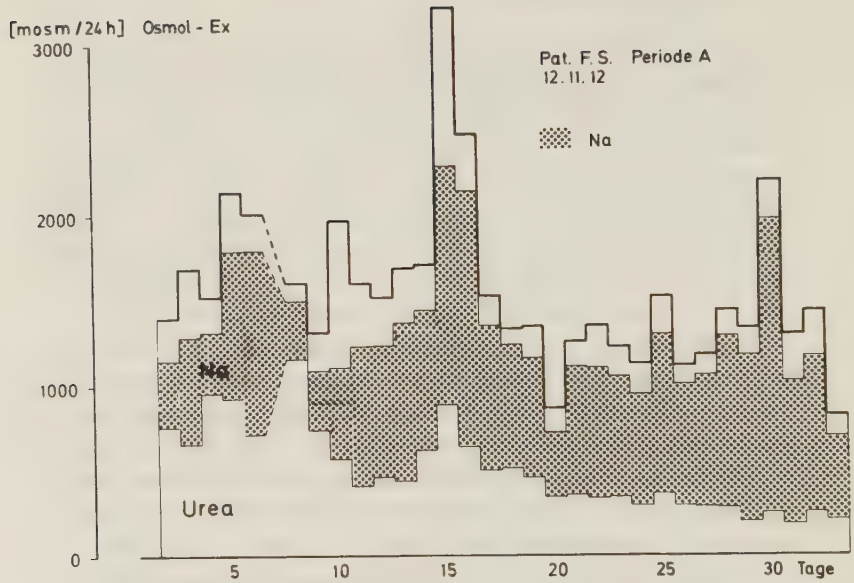

Abbildung 9 A

Osmolare Exkretion (Osmol-Ex) und deren Zusammensetzung bei dem Patienten F.S. während der ersten Krankheitsperiode. Die unteren (weißen) Flächen stellen den Anteil des Harnstoffs an der osmolaren Exkretion dar, die mittleren (schraffierten) den des Natriums und die oberen (weißen) den der sonstigen osmotisch aktiven Substanzen. Außergewöhnlich hoher Anteil des Natriums an der osmolaren Exkretion.

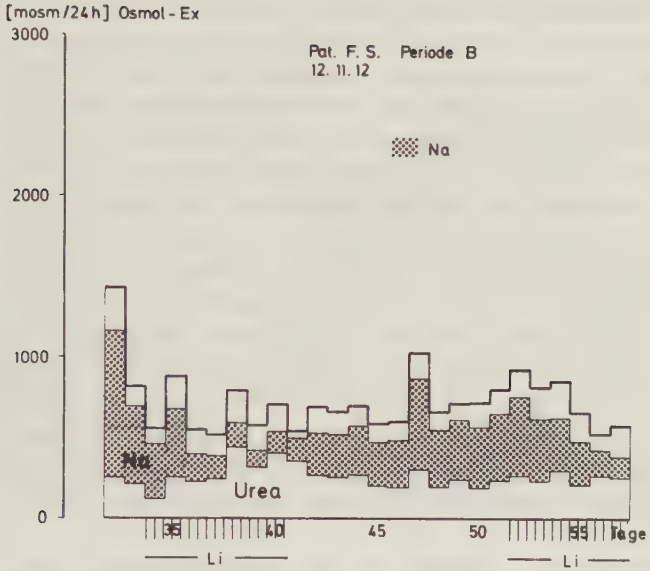

Abbildung 9 B

Osmolare Exkretion (Osmol-Ex) und deren Zusammensetzung bei dem Patienten F.S. während der zweiten Krankheitsperiode. Darstellung der Anteile an der osmolaren Exkretion wie in Abbildung 9 A. Mit Beginn der Lithiumtherapie deutliche Abnahme der osmolaren Exkretion mit Verringerung des Anteils des Natriums.

Gegenteil zu einer verstärkten Natriurese, die in der osmolaren Exkretion zum Ausdruck kommt. Diese eben besprochene hohe Natriumexkretion, addiert zu der bei posttraumatischer Katabolie ebenfalls erhöhten Harnstoffexkretion, ließ die osmolare Exkretion beträchtliche Werte annehmen. Die Höhe der Harnstoffexkretion scheint von der Natriurese unabhängig zu sein. Vielmehr ist die Stoffwechsellage (initiale Katabolie) verantwortlich für die anfangs hohe Harnstoffexkretion. Mit Beginn der dritten Krankheitswoche stellte sich, wie unter 3.5. schon dargelegt wurde, eine konstante Harnstoffexkretion von etwa 15 g/24 h, entsprechend 250 mosm/24 h ein. Wir wollen also betonen, daß in den ersten beiden Krankheitswochen die ungewöhnlich hohen osmolaren Exkretionen durch die Kombination von Natriurese mit hoher Harnstoffproduktion verursacht waren, während ab etwa 20. Krankheitstag die osmolare Exkretion im wesentlichen von der Höhe der Natriumexkretion bestimmt wurde. In der zweiten Krankheitsperiode (Abbildung 9 B) lag die osmolare Gesamtexkretion auf einem konstant eher niedrigen Niveau, weil, wie bereits erwähnt, auf Natriumsubstitutionen verzichtet werden konnte und der Patient sich bezüglich des Eiweißstoffwechsels in einem steady state mit relativ niedriger Harnstoffexkretion befand.

Im Gegensatz zu Natrium und Harnstoff ermittelten wir jeden Tag eine nahezu gleich große Menge an sonstigen osmotisch aktiven Substanzen im Urin. Ausnahmsweise fiel diese an einzelnen Tagen erheblich höher aus. Am 10. und 15. Tag sind hierfür Zufuhren von Mannitol verantwortlich. Bei intakter Nierenfunktion und nicht oder nur geringfügig erhöhten Plasmaglukosespiegeln leistete Glukose praktisch keinen Beitrag zur osmolaren Exkretion. Auf die renale Kaliumausscheidung soll später eingegangen werden.

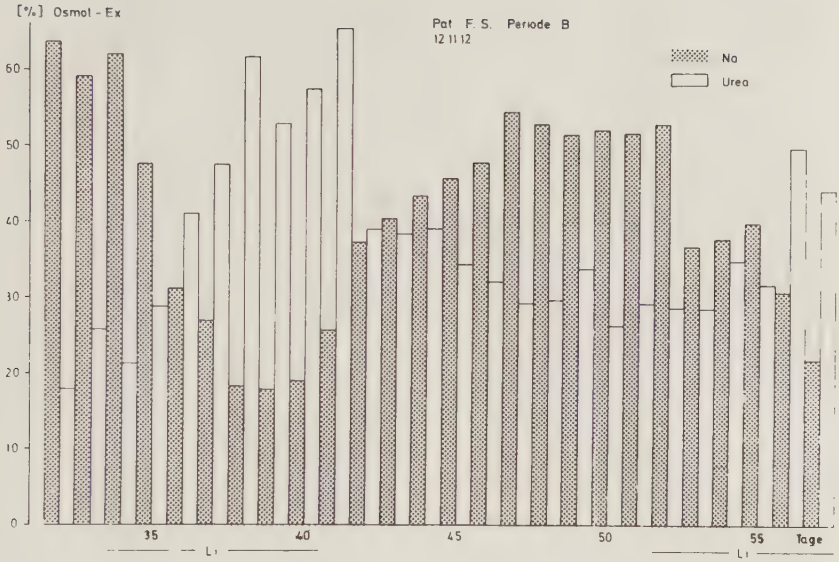

Abbildung 10

Prozentuale Anteile von Natrium und Harnstoff an der osmolaren Exkretion (% Osmol-Ex) bei dem Patienten F.S. während der zweiten Krankheitsperiode. Die weißen Säulen repräsentieren, den Abbildungen 9 A und B analog, die Anteile des Harnstoffs, die schraffierten die Anteile des Natriums. Die Tage der Lithiumgaben sind am unteren Bildrand durch Längsstriche gekennzeichnet. Der Rückgang des prozentualen Anteils des Natriums unter Lithium bei gleichzeitiger Zunahme des Harnstoffanteils wird deutlich.

In Abbildung 10 haben wir die prozentualen Anteile von Natrium und Harnstoff an der osmolaren Exkretion für jeden Tag der zweiten Krankheitsperiode aufgetragen. Dabei entsprechen wiederum, den Abbildungen 9 A und B analog, die weißen Säulen den Anteilen des Harnstoffs, die schraffierten Säulen den Natriumanteilen. Sehr deutlich kommt in der Darstellung der Rückgang des prozentualen Natriumanteils an der osmolaren Exkretion unter Lithium bzw. dessen Ansteigen vom 41. Tag an nach Absetzen der Lithiumzufuhr zum Ausdruck. Bei prozentualer Betrachtung, wie in Abbilung 10, bedeutet jedes Abnehmen der Natriumexkretion bei konstanter Ausscheidung aller übrigen Substanzen eine Zunahme des Exkretionsanteils von Harnstoff. So eliminierte F.S. vom 36. bis 42. Tag prozentual betrachtet mehr Harnstoff als Natrium. Dasselbe trat ab dem 56. Tag ein. Wiederum zeigt sich, daß unter der zweiten Lithiumgabe die im Hinblick auf den renalen Natriumverlust erwünschte Reaktion erst mit Verzögerung eintrat. Hierauf wurde schon mehrfach an anderer Stelle hingewiesen. Die anhand Abbildung 9 B erläuterte Zunahme der absoluten Harnstoffexkretion vom 38. Tag an, welche am 42. Tag wieder ihren Ausgangswert erreichte, läßt sich bei relativer Betrachtung (Abbildung 10) nicht unmittelbar erkennen. Es ist jedoch offensichtlich, wie sich die Relation von Natriumexkretion zu Harnstoffexkretion mit Einleiten der Lithiumtherapie veränderte.

3.7. Lithium

Im folgenden soll auf die Behandlung mit Lithium im einzelnen eingegangen werden. Abbildung 11 zeigt die Veränderungen im Plasmanatriumspiegel und in der Natriumexkretion in Abhängigkeit von der Höhe des Plasmalithiumspiegels. Der Patient erhielt Lithiumcarbonat in Tablettenform per os (Quilonum retard ^{R}), wobei 1 Tablette

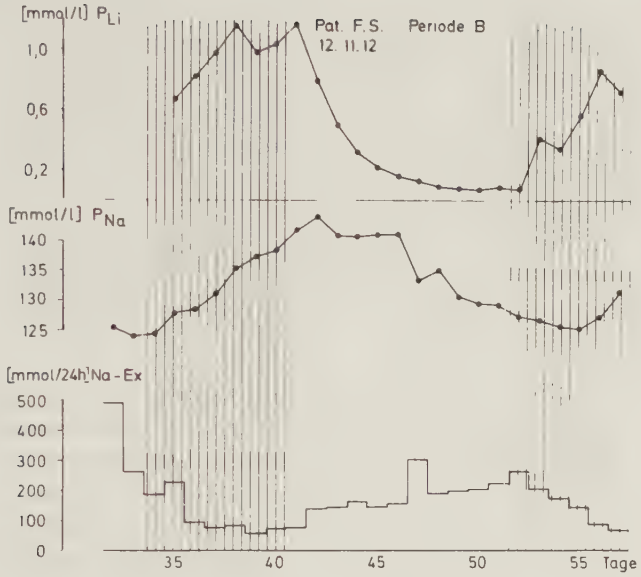

Abbildung 11

Plasmalithium (P Li), Plasmanatrium (P Na) und renale Natriumexkretion (Na-Ex) bei dem Patienten F.S. während der zweiten Krankheitsperiode. Mit zunehmendem Plasmalithiumspiegel steigt das Plasmanatrium bei gleichzeitiger Abnahme der renalen Natriumausscheidung.

12,2 mmol Lithium enthält. Es war unsere Absicht, den Lithiumspiegel auf Werte zwischen 0,8 und 1,2 mmol/l einzustellen. Es ist ersichtlich, daß dieser Bereich am 3. Tag der ersten Lithiumgabe erreicht und bis zum 7. Tag aufrecht erhalten wurde. Das Ansprechen des Plasmanatriumspiegels und der renalen Natriumexkretion unmittelbar mit Beginn der Therapie ist evident und wurde ja bereits oben ausführlich dargestellt. Der Plasmalithiumspiegel nahm nach Absetzen der Therapie am 41. Krankheitstag zunächst rasch und dann zunehmend langsamer ab, was einem monoexponentiellen Konzentrationsverlauf entspricht.

Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse einer sechsstündigen Meßperiode am 2. Tag der ersten Lithiumgabe mit einer deutlichen Erniedrigung der Urinosmolarität auf 293 mosm/l. Dies war, wie bereits erwähnt, die niedrigste bei dem Patienten jemals gemessene Urinosmolarität. Gleichzeitig war das Harnzeitvolumen mit 3,3 ml/min deutlich erhöht, die Rücknahme von osmotisch freiem Wasser (Tc_{H2O}) betrug nur 0,5 ml/min. Es sei nochmals festgestellt, daß auch unter Lithiumgaben bei dem Patienten niemals eine Wasserdiurese beobachtet werden konnte.

Nach Absetzen der ersten Lithiumtherapie zeigten der Plasmanatriumspiegel und die renale Natriumexkretion zunächst keine eindrucksvollen Veränderungen. In Tabelle 6 sind die Ergebnisse von Plasma- und Urinanalysen am 46. Krankheitstag eingetragen (Meßperiode I). Nach forcierten Flüssigkeitszufuhren von zusätzlich etwa jeweils 1000 ml per os am 47. und 48. Tag traten Veränderungen auf, die wir in den Meßperioden IIa und IIb protokollierten und ebenfalls in Tabelle 6 zur Darstellung brachten. Es zeigt sich, daß diese verstärkte Flüssigkeitszufuhr bei konstanter Urinosmolarität und somit wenig verändertem Harnzeitvolumen einerseits zu

P Na	[mmol/l]	126,9
P osmol	[mosm/l]	254
U osmol	[mosm/l]	293
UV	[ml/min]	3,34
C osmol	[ml/min]	3,85
Tc_{H2O}	[ml/min]	0,51
C Kreat	[ml/min]	145,4
Kreat-Ex	[g/24 h]	1,78
Urea-Ex	[g/24 h]	27,4
Na-Ex	[mmol/24 h]	381,9
K-Ex	[mmol/24 h]	83,0
Osmol-Ex	[mosm/24 h]	1409,2
P K	[mmol/l]	5,13

Tabelle 5

Deutlich verringerte Urinosmolarität mit Tendenz zur Wasserdiurese am 2. Tag der ersten Lithiumtherapie bei dem Patienten F.S. Nur geringgradige Rücknahme von osmotisch freiem Wasser durch die Niere (Tc_{H2O}).

Messung \ Meßperiode		I	IIa	IIb
P Na	[mmol/l]	141,0	133,3	135,7
P osmol	[mosm/l]	281	276	267
U osmol	[mosm/l]	748	763	776
UV	[ml/min]	0,56	0,94	0,63
C osmol	[ml/min]	1,49	2,60	1,83
Tc_{H2O}	[ml/min]	0,93	1,66	1,20
C Kreat	[ml/min]	106,7	129,1	78,8
Kreat-Ex	[g/24 h]	1,31	1,39	1,13
Urea-Ex	[g/24 h]	11,7	18,3	10,1
Na-Ex	[mmol/24 h]	156,5	305,1	212,3
K-Ex	[mmol/24 h]	62,3	128,3	97,7
Osmol-Ex	[mosm/24 h]	603,2	1032,8	704,0
P K	[mmol/l]	4,60	4,79	4,57

Tabelle 6

Anhaltend stabile Plasmawerte von Natrium und Osmolarität bei dem Patienten F.S. 6 Tage nach Beendigung der ersten Lithiumtherapie (Meßperiode I). Veränderungen infolge einer vermehrten Flüssigkeitszufuhr (Wasserbelastung) an den beiden darauffolgenden Tagen (Meßperioden IIa und IIb): insbesondere Hyponatriämie, Hypoosmolarität des Plasmas und erhöhte Natriumexkretion werden deutlich.

Hyponatriämie und rascher Erniedrigung der Plasmaosmolarität und andererseits zu vermehrter Natriurese und damit vermehrter osmolarer Exkretion, osmolarer Clearance und ebenso vermehrter Rücknahme von osmotisch freiem Wasser führte. Der Effekt der Wasserbelastung im Sinne von Hyponatriämie und vermehrter Natriurese am 47. Krankheitstag ist aus Abbildung 11 klar ersichtlich. Abbildung 11 zeigt weiterhin, daß der Plasmalithiumspiegel bei der zweiten Lithiumgabe langsamer anstieg und die Auswirkungen auf Plasmanatrium und Natriumexkretion erst mit gewisser zeitlicher Latenz sichtbar wurden.

Abbildung 12 zeigt die Einfuhr und die renale Ausfuhr von Lithium und die daraus resultierende Lithiumbilanz. Es ist ersichtlich, daß bei Lithiumzufuhren von im Mittel etwa 30 mmol pro Tag die renalen Lithiumexkretionen zwischen 15 und 20 mmol pro Tag lagen, das heißt, in dieser Phase wurde ein Teil des zugeführten Lithiums retiniert. Diese Retention wurde nach Absetzen des Lithiums innerhalb von einer Woche nahezu quantitativ abgetragen. Die Befunde der zweiten Lithiumgabe zeigen ein analoges Verhalten. Es sei noch vermerkt, daß die Lithiumkonzentrationen im Urin während der Lithiumgaben zwischen 6 und 22 mmol/l lagen. Die Maximalwerte für die Urin-zu-Plasma-Relation (U/P Li) betrugen 22 bis 24, das heißt, das Lithium wurde im Sammelrohr maximal bis auf das etwa Zwanzigfache des Plasmaspiegels konzentriert. Wie aus Abbildung 1 B erinnerlich, betrug U/P osmol unter der Lithiumgabe nach initialem Abfall nach wenigen Tagen wieder etwa 3, das heißt, es bestand eine deutliche Antidiurese. Dabei waren die hohen Werte für U/P Li mit einem entsprechend hohen U/P osmol verknüpft.

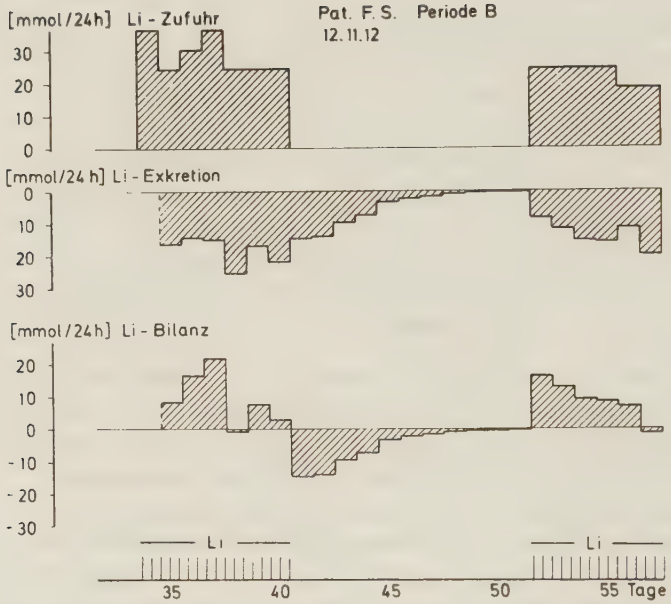

Abbildung 12

Lithiumzufuhr, renale Lithiumexkretion und Lithiumbilanz bei dem Patienten F.S. Mäßige Retention des Lithiums an den Tagen der Lithiumeinnahme (am unteren Bildrand durch Längsstriche markiert) mit sich anschließender nahezu quantitativer Ausscheidung des Lithiums im lithiumfreien Intervall.

3.8. Körpergewicht, Kalium, Hämoglobin

In den Abbildungen 13 A und B unten ist das Körpergewicht des Patienten während der klinischen Beobachtung dargestellt. Das erste von uns registrierte Körpergewicht am 6. Krankheitstag betrug 63 kg. Zu diesem Zeitpunkt betrug das Plasmanatrium noch 137 mmol/l. Am 18. Krankheitstag betrug das Körpergewicht 65,5 kg. Der Plasmanatriumspiegel hatte am 14. Krankheitstag, wie bereits erwähnt, seinen Minimalwert von etwa 115 mmol/l erreicht und lag am 18. Tag unter massiver Natriumsubstitution im Normbereich. Am 33. Krankheitstag war das Körpergewicht 64 kg. Zu diesem Zeitpunkt lag der Plasmanatriumspiegel bei etwa 125 mmol/l. In der Folgezeit schwankte das Körpergewicht bis zum Ende der Beobachtungszeit zwischen 62 und 64,5 kg. Während der ersten Lithiumgabe wurde eine Abnahme um 1 kg, während der zweiten Lithiumgabe um 2,5 kg beobachtet.

Da der Patient schon in der ersten Krankheitswoche kleine Mengen einer gemischten Kost zu sich nahm und späterhin nahezu ausschließlich eine leichte Klinikkost verzehrte, können exakte Kaliumzufuhren nicht angegeben werden. Immerhin erhielt der Patient während der ersten drei Krankheitswochen zusätzlich parenterale Kaliumzufuhren und späterhin zusätzliche enterale Kaliumzufuhren in der Größenordnung von 40 bis 80 mmol/24 h. Nach unserer Erfahrung mit ausschließlich parenteral ernährten Patienten mit Polytrauma sind die Kaliumbilanzen bei ausreichend hohen Zufuhren über lange Zeiträume ausgeglichen, das heißt, das zugeführte Kalium wird praktisch quantitativ über die Niere wieder eliminiert. Wir dürfen daher annehmen, daß bei dem Patienten F.S. die renalen Kaliumexkretionen, die in den Abbildungen 13 A und B dargestellt sind, in etwa den täglichen

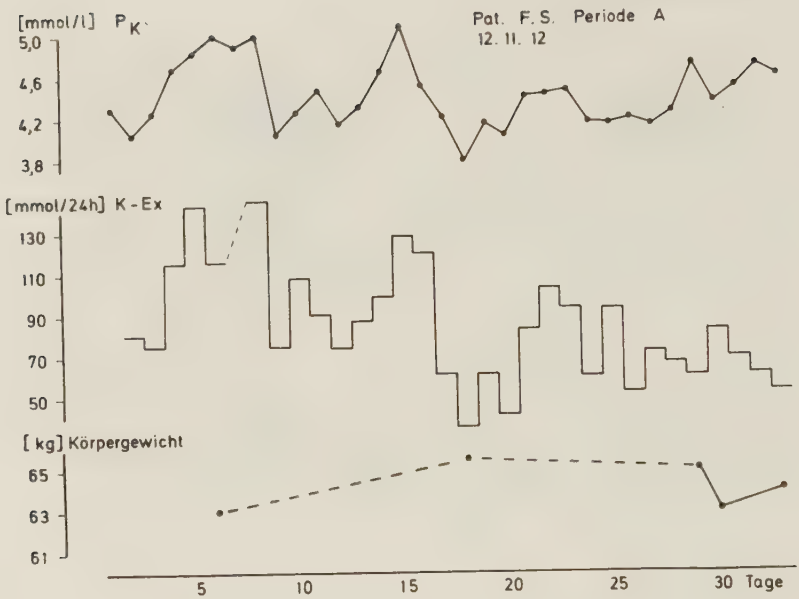

Abbildung 13 A

Plasmakalium (P K), renale Kaliumexkretion (K-Ex) und Körpergewicht bei dem Patienten F.S. während der ersten Krankheitsperiode. Plasmakalium im Normbereich, Kaliumausscheidung unterschiedlich hoch in Abhängigkeit von den jeweiligen Zufuhren. Nur geringe Schwankungen im Körpergewicht.

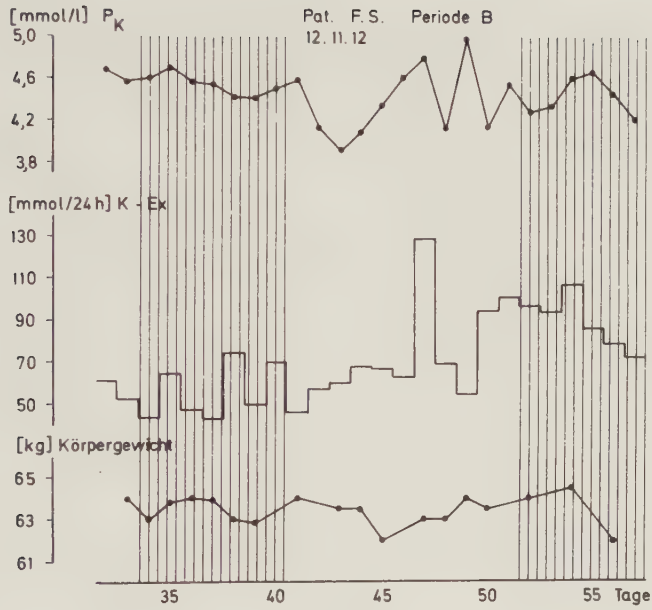

Abbildung 13 B

Plasmakalium (P K), renale Kaliumexkretion (K-Ex) und Körpergewicht bei dem Patienten F.S. während der zweiten Krankheitsperiode. Auch unter Lithium keine Tendenz zur Gewichtszunahme oder Gewichtsabnahme.

Zufuhren entsprachen. Sie bewegten sich also insgesamt auf dem für Intensivpflegepatienten typischen hohen Niveau. Wie die Abbildungen 13 A und B ausweisen, kann der Verlauf des Plasmakaliumspiegels demnach im wesentlichen als Resultante der unterschiedlichen Kaliumzufuhren aufgefaßt werden. Insgesamt wurden spektakuläre Hypo- oder Hyperkaliämien nicht beobachtet.

Abbildung 14 zeigt den Verlauf von Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit und mittlerer korpuskulärer Hämoglobinkonzentration. Der Abfall der Hämoglobinkonzentration von etwa 13 auf minimal etwa 9,5 g/100 ml in der dritten Krankheitswoche und der entsprechende Abfall des Hämatokritwertes von etwa 40 auf etwa 27 Vol% muß mit dem Blutverlust durch das Trauma sowie mit weiteren, wenn auch geringen, so doch kontinuierlichen Blutverlusten durch die Laboruntersuchungen und mit einer gewissen Hämodilution bei SIADH in Zusammenhang gebracht werden. Der Patient erhielt keine Bluttransfusionen und zeigte ab etwa dem 20. Krankheitstag eine kontinuierliche Zunahme von Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit im Sinne einer vermehrten Neubildung von Erythrozyten. Die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration kann als Maß für Änderungen der Erythrozytenmorphologie aufgefaßt werden. Dabei werden in der Regel Abnahmen der Plasmaosmolarität zu einer Wasseraufnahme in den Erythrozyten und damit zu einem "Aufquellen" mit entsprechender Abnahme des MCHC führen. Gleiches gilt sinngemäß für rasche Zunahmen der Plasmaosmolarität. Die bedeutenden Schwankungen des MCHC in der dritten und vierten Krankheitswoche müssen mit den raschen Änderungen der Plasmaosmolarität während dieser Phase durch mehr oder weniger starke Zufuhr von hypertoner Kochsalzlösung in Zusammenhang gebracht werden.

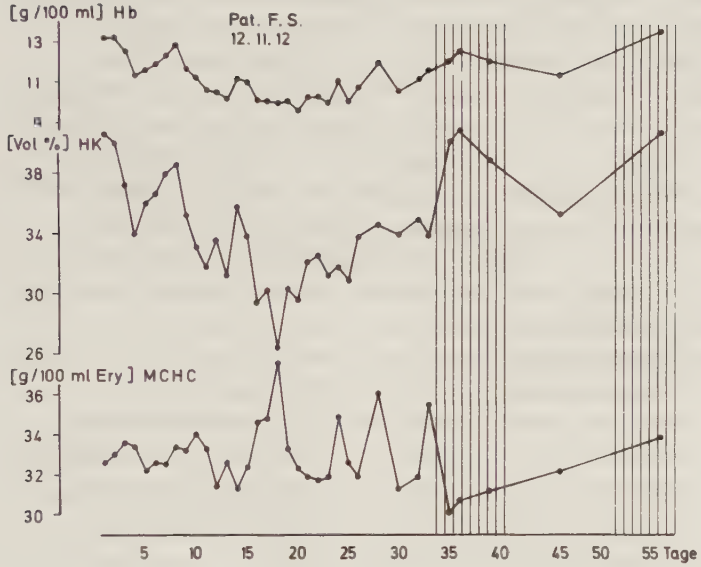

Abbildung 14

Hämoglobinkonzentration (Hb), Hämatokrit (Hk) und mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) bei dem Patienten F.S. während der gesamten Zeit der klinischen Beobachtung. Die Tage der Lithiumeinnahme sind durch Schraffur gekennzeichnet. Initialer posttraumatischer Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit und kontinuierliche Zunahme derselben Parameter ab der dritten Krankheitswoche. Beträchtliche Schwankungen der mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentration.

3.9. Blutvolumen

Am 18., 29. und 33. Krankheitstag wurde bei dem Patienten F.S. das Plasmavolumen nach der Evans-Blue-Methode bestimmt (35). Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse dieser Messungen und den Vergleich zu Normalwerten aus unserem Labor, die bei 20 Patienten nüchtern und im Wachzustand unmittelbar vor Mittelohreingriffen gemessen wurden. Diese Patienten waren, abgesehen von ihrer otologischen Erkrankung, klinisch gesund. Es zeigt sich, daß die Plasmavolumina zu allen 3 Meßzeitpunkten 25 bis 30% über der Norm lagen. Dies ergab bei Erythrozytenvolumina, die aufgrund der Anämie im unteren Normbereich lagen, immerhin noch deutlich erhöhte Blutvolumina. Am 18. Krankheitstag wurde auch eine gegenüber der Norm deutlich erhöhte intravasale Proteinmenge gemessen. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Tabelle 7, daß Patient F.S. etwa in der Mitte der klinischen Beobachtungszeit ein deutlich erhöhtes Plasmavolumen bei mäßig erhöhtem Blutvolumen hatte.

3.10. Plasmaharnsäurekonzentration

Tabelle 8 zeigt die Plasmaharnsäurewerte des Patienten F.S., die in unserem klinischen Labor bestimmt wurden. Der Normbereich für männliche Probanden liegt bei 3,8 bis 8,1 mg/100 ml. Am 8. und 32. Krankheitstag und ebenso am 36. Tag, das heißt am 3. Tag der ersten Lithiumgabe, wurden deutlich erniedrigte Plasmaharnsäurespiegel bestimmt. Lediglich am 39. Tag, das heißt am 6. Tag der ersten Lithiumgabe, wurde ein Wert im unteren Normbereich gemessen, während am 46. und 56. Tag (5. Tag der zweiten Lithiumgabe) wieder subnormale Harnsäurespiegel bestimmt wurden. Über das Verhalten der Plasmaharnsäurespiegel bei SIADH wird unten noch diskutiert werden.

Messung	Tag	18.	29.	33.	Normbereich
Hk	[vol%]	29,6	34,1	32,7	43,1 ± 3,5
PV	[ml/kg]	65,5	61,4	58,5	43,9 ± 7,2
BV	[ml/kg]	93,0	93,1	86,9	77,5 ± 13,6
EV	[ml/kg]	27,5	31,8	28,9	33,5 ± 7,3
Prot	[g/100 ml]	6,0	-	-	6,66± 0,44
IVP	[g/kg]	3,93	-	-	2,92± 0,47

Tabelle 7

Bestimmung von Hämatokrit (Hk), Plasmavolumen (PV), Blutvolumen (BV), Erythrozytenvolumen (EV), Plasmaproteinkonzentration (Prot) und intravasaler Proteinmenge (IVP) bei dem Patienten F.S. an den angegebenen Krankheitstagen (vor Beginn der Lithiumtherapie). Angabe des Normbereichs aufgrund von präoperativen Messungen bei 20 klinisch gesunden Patienten mit Mittelohrerkrankungen. Es zeigen sich erhöhte Plasma- und Blutvolumina trotz anämisch erniedrigter Erythrozytenvolumina.

Tag	Harnsäure[mg/100 ml]	Lithiumtherapie
8.	2,09	-
32.	1,23	-
36.	2,16	Lithium
39.	4,32	Lithium
46.	3,21	-
56.	3,24	Lithium

Tabelle 8

Pathologisch erniedrigte Plasmaharnsäurespiegel bei dem Patienten F.S. Leichter Anstieg der Werte unter der ersten (34. bis 40. Krankheitstag) bzw. zweiten Lithiumtherapie (ab dem 52. Krankheitstag).
Normbereich für männliche Patienten für den Plasmaharnsäurespiegel 3,8 bis 8,1 mg/100 ml.

3.11. Ambulante Periode

Abbildung 15 und Tabelle 9 zeigen die Befunde einer Periode von rund 100 Tagen Dauer, in der der Patient bei zunehmendem Wohlbefinden im häuslichen Milieu beobachtet wurde. Das Körpergewicht betrug am 80. Tag nach dem Unfall 69 kg und am 94. Tag 70 kg. Der Patient nahm mit gutem Appetit eine gemischte Kost zu sich und verrichtete leichte körperliche Arbeit. Vom Zeitpunkt der Klinikentlassung bis zum 115. Tag nach dem Unfall, also für rund 55 Tage, wurde die Therapie mit Lithiumcarbonat per os in einer Dosierung von 12 bis 18 mmol pro Tag fortgesetzt. Der Patient nahm keine weiteren Medikamente zu sich. Ab dem 115. Tag nach dem Unfall erfolgten keine Lithiumgaben mehr. Wie aus Abbildung 15 hervorgeht, stabilisierte sich der Plasmanatriumspiegel unter der ambulanten Lithiumtherapie bei Werten knapp über 140 mmol/l und die Plasmaosmolarität lag bei Werten um 290 mosm/l. In insgesamt 7 Analysen, die im Abstand von jeweils etwa einer Woche durchgeführt wurden, maßen wir Urinosmolaritäten zwischen 700 und 950 mosm/l. Der Plasmalithiumspiegel schwankte zwischen 0,4 und 0,75 mmol/l. Nach Absetzen der ambulanten Lithiumtherapie wurde zunächst ein geringgradig erniedrigter Plasmanatriumspiegel um 135 mmol/l bei einer Plasmaosmolarität von 278 mosm/l gemessen. Beide Parameter kehrten schließlich zum Normbereich zurück.

In Tabelle 9 sind die Ergebnisse von insgesamt sechs Urinsammelperioden von jeweils 24 Stunden Dauer aus der ambulanten Beobachtungszeit zusammengestellt. Die Harnvolumina schwankten zwischen 0,64 und 0,86 ml/min, die Natriumexkretion lag zwischen 180 und 244 mmol/24 h, entsprechend etwa 11 bis 15 g Kochsalz. Die 24-Stunden-Kaliumexkretion bewegte sich zwischen 70 und 120 mmol/24 h, und die osmolare Exkretion lag konstant um 900 mosm/24 h.

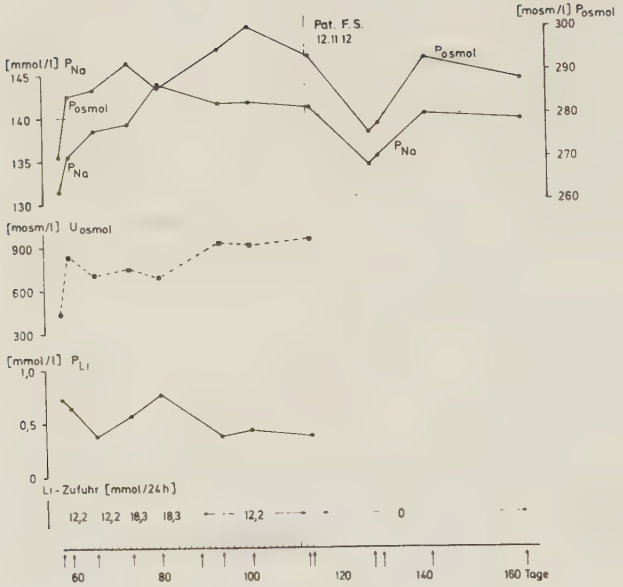

Abbildung 15

Plasmanatrium (P Na), Plasmaosmolarität (P osmol), Urinosmolarität (U osmol), Plasmalithium (P Li) und Lithiumzufuhr bei dem Patienten F.S. während der dritten Beobachtungsperiode (Zeit der ambulanten Überwachung). Deutliche Antidiurese unter Lithium (Tage der Lithiumeinnahme sind am unteren Bildrand kenntlich gemacht). Plasmanatrium und Plasmaosmolarität im Normbereich. Endgültiges Absetzen der Lithiumzufuhr am 114.Tag führt nur zu einer kurzzeitigen Erniedrigung beider Plasmaparameter.

Messung / Tag	65.	73.	80.	94.	101.	115.
UV [ml/min]	0,86	0,86	0,86	0,71	0,72	0,64
Na-Ex [mmol/24 h]	228,6	244,2	216,0	180,5	238,0	194,2
K-Ex [mmol/24 h]	90,0	69,8	80,3	120,3	94,7	72,6
Osmol-Ex [mosm/24 h]	875,5	926,4	840,9	940,6	941,5	868,2
Tc_{H2O} [ml/min]	1,26	1,34	1,18	1,50	1,46	1,41
C Kreat [ml/min]	105,2	113,4	119,4	127,8	93,3	91,4
Kreat-Ex [g/24 h]	1,33	1,20	1,46	1,84	1,41	1,38
C Urea [ml/min]	50,8	33,8	37,9	51,9	33,7	41,2
Urea-Ex [g/24 h]	15,4	13,6	16,1	20,6	17,7	19,3
P Urea [mg/100 ml]	21,0	28,0	29,5	27,5	36,5	32,5

Tabelle 9

Messungen bei dem Patienten F.S. während der ambulanten Periode (ab dem 58. Krankheitstag) in Ergänzung zu Abbildung 15.

Dabei errechneten wir ein Tc_{H2O} zwischen 1,18 und 1,50 ml/min. Interessanterweise lag also in dieser ambulanten Beobachtungsperiode der Sollwert für Tc_{H2O} zur Aufrechterhaltung einer ausgeglichenen Bilanz für osmotisch freies Wasser mit 1,3 - 1,4 ml/min etwas höher als in der späten stationären Phase, wo er entsprechend Abbildung 3 etwa 1,0 ml/min betragen hatte.

Wie Tabelle 9 weiter zeigt, schwankte die Kreatininclearance zwischen 91 und 128 ml/min und die Harnstoffclearance zwischen 34 und 52 ml/min. Die 24-Stunden-Kreatininexkretion schwankte zwischen 1,20 und 1,84 g/24 h, die 24-Stunden-Harnstoffexkretion zwischen 13,6 und 20,6 g/24 h. Die Plasmaharnstoffwerte lagen zwischen 21 und 36,5 mg/100 ml. Weiterhin ist zu bemerken, daß die Lithiumbilanz während der sechs 24-Stunden-Sammelperioden jeweils ausgeglichen war und daß U/P Li zwischen 18 und 31,5 schwankte.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, daß während der rund 50tägigen ambulanten Therapie mit Lithium (Plasmalithiumspiegel um 0,5 mmol/l) Plasmanatrium und Plasmaosmolarität im Normbereich blieben. Gleichzeitig bestand Antidiurese mit Tc_{H2O}-Werten um 1,3 ml/min. Die Kreatininclearance und die Plasmaharnstoffwerte waren normal. Nach endgültigem Absetzen der Lithiumtherapie kam es nur noch zu einer kurzfristigen und mäßigen Erniedrigung des Plasmanatriumspiegels und der Plasmaosmolarität.

3.12. Beobachtungen zur Hyponatriämie bei Intensivpflegepatienten

Aufgrund des eindrucksvollen klinischen Verlaufs bei dem Patienten F.S. haben wir in der Folgezeit bei den Patienten unserer Intensivpflegestation unser Augenmerk vermehrt auf Patienten mit Hyponatriämie gerichtet. In der Zeit vom 1.9.1979 bis 30.4.1980 wurden auf dieser 18-

Betten-Einheit 556 Patienten behandelt. Dabei kamen auf der einen Seite postoperative Patienten aus der Allgemein- und Unfallchirurgie, aus der Orthopädie, Urologie, Gynäkologie und Oto-Rhino-Laryngologie sowie aus der Neurochirurgie und auf der anderen Seite Polytraumatisierte zur Beobachtung. Während Hyponatriämie von mehr oder weniger langer Dauer und mehr oder weniger starker Ausprägung bei Intensivpflegepatienten nicht eben selten ist, sollen im folgenden fünf Patienten näher beschrieben werden, die neben der Hyponatriämie typische Anzeichen der Überproduktion von ADH erkennen ließen. Dabei kristallisierte sich ein Grundmuster mit relativ kurzfristiger und eher ausgeprägter Hyponatriämie nach Trauma und Operation und ein weiteres Grundmuster mit langfristiger und eher mäßiger Hyponatriämie nach Schädelhirntrauma heraus.

3.12.1. Kurzfristige Hyponatriämie nach Trauma und Operation

Der 56jährige Patient G.B. wurde am 9.1.1980 einer Laryngektomie mit Neck-Dissection wegen eines Larynxkarzinoms unterzogen. Bereits am 6. postoperativen Tag kam es zu einer Arrosionsblutung aus der Arteria carotis. Anschließend trat eine Wundheilungsstörung auf. Am 3.2.1980 kam es zu einer neuerlichen massiven Blutung aus der Arteria carotis, deretwegen als Notmaßnahme eine Unterbindung der Arteria carotis externa und interna durchgeführt werden mußte. Im Anschluß an diesen Noteingriff bestand eine komplette Hemiparese der kontralateralen Seite. Der Patient mußte mit Ateminsuffizienz auf der Intensivpflegestation aufgenommen werden. Abbildung 16 zeigt das Verhalten von Plasmanatriumspiegel, Plasmaosmolarität und Urinosmolarität bei diesem Patienten während der ersten 16 Tage auf der Intensivstation.

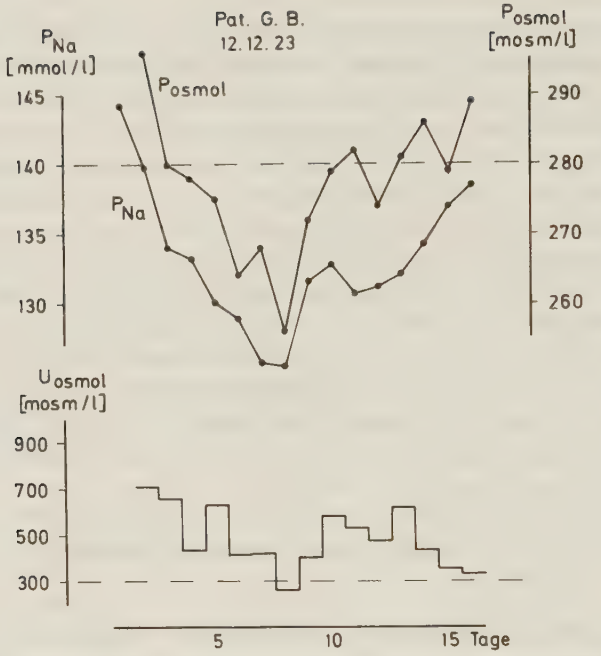

Abbildung 16

Plasmanatrium (P Na), Plasmaosmolarität (P osmol) und Urinosmolarität (U osmol) bei dem Patienten G.B. während der ersten 16 Tage nach der Operation. Rapider postoperativer Abfall von Plasmanatrium und Plasmaosmolarität mit sich anschließender spontaner Normalisierung beider Parameter. Urinosmolarität über etwa 300 mosm/l bedeutet Antidiurese.

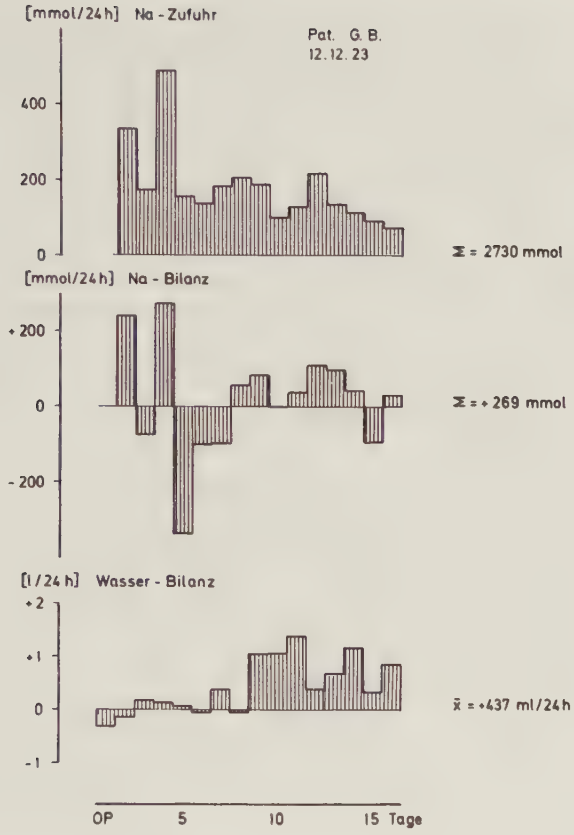

Abbildung 17

Natriumzufuhr, Natriumbilanz und Wasserbilanz bei dem Patienten G.B. während der ersten 16 Tage nach der Operation. Natriumzufuhr im Mittel 180 mmol/24 h, Natriumbilanz und Wasserbilanz über die Beobachtungszeit kumuliert leicht positiv (siehe dazu auch Abb. 16).

Es ist ersichtlich, daß beide Parameter bis zum 8. Tag rapide und kontinuierlich bis auf Minimalwerte von 125 mmol/l bzw. 256 mosm/l abfielen. Die Urinosmolarität lag in dieser Zeit zwischen 700 und 400 mosm/l, das heißt, es bestand eine "paradoxe" Antidiurese. Am 8. Tag trat dann spontan eine geringe Wasserdiurese auf, und in den folgenden Tagen wurde eine spontane Normalisierung von Plasmanatriumspiegel und Plasmaosmolarität bei Urinosmolaritäten zwischen 300 und 600 mosm/l beobachtet. Es bestanden zu keiner Zeit Anzeichen für Herzinsuffizienz, Hypovolämie oder gestörte Nierenfunktion. Abbildung 17 zeigt die Natriumzufuhr sowie die Natrium- und Wasserbilanz des beschriebenen Patienten. Die Natriumzufuhren lagen in den ersten Tagen der Beobachtung bei etwa 300 mmol/24 h und später um 150 mmol/24 h. Die Natriumbilanz war über drei Tage eher positiv, anschließend trat eine überschießende Natriurese ein, so daß am 8. Beobachtungstag, also zum Zeitpunkt der niedrigsten Plasmanatriumkonzentration, die Natriumbilanz ausgeglichen war. Auch im weiteren Verlauf trat keine nennenswerte Natriumretention ein. Die Wasserbilanz, in die bekanntlich nur die exogene Flüssigkeitszufuhr und das Harnvolumen, nicht aber ein etwaiger Flüssigkeitsgewinn durch Oxydationswasser oder Resorption aus Atemgasbefeuchtern eingeht, war während der ersten 8 Beobachtungstage praktisch ausgeglichen und weiterhin mit etwa 600 - 800 ml/24 h positiv.

Der 32jährige Patient W.K. erlitt am 17.1.1980 einen Autounfall, bei dem er sich neben einer commotio cerebri eine Unterkieferfraktur sowie eine Mittelgesichtsfraktur nach Le Fort III mit Liquorrhoe zuzog. Der Patient wurde am Unfalltag tracheotomiert und zur maschinellen Beatmung auf der Intensivstation aufgenommen. Diese konnte bereits am 1. Tag nach dem Unfall beendet werden. Am 6. Tag nach dem Unfall wurde die Mittelgesichtsfraktur

operativ versorgt. Abbildung 18 zeigt den Verlauf des Plasmanatriumspiegels, der Plasmaosmolarität und der Urinosmolarität bei diesem Patienten. Die beiden letzteren Parameter konnten leider erst am 4. Tag nach dem Unfall registriert werden. Plasmanatrium bzw. Plasmaosmolarität zeigten bereits zu diesem Zeitpunkt die niedrigsten Werte mit 127 mmol/l und 265 mosm/l. In der Folgezeit normalisierten sich beide Parameter innerhalb einer Woche, wobei die Urinosmolarität kontinuierlich von etwa 500 auf etwa 900 mosm/l anstieg. Abbildung 19 zeigt die Natriumzufuhr sowie die Natrium- und Wasserbilanz bei diesem Patienten. Die Natriumzufuhr betrug am Operationstag 460 mmol/24 h und lag während der übrigen Zeit um 50 mmol/24 h. Leider konnte die 24-Stunden-Natriumexkretion am Operationstag nicht ermittelt werden. Die Natriumbilanz dürfte jedoch an diesem Tag nach unseren Erfahrungen mit ähnlichen Patienten mit einiger Sicherheit mit 200 bis 300 mmol/24 h positiv gewesen sein. An allen übrigen Tagen, an denen die Natriumbilanz ermittelt werden konnte, war diese bis zu 100 mmol/24 h negativ, so daß dieser Patient über die Beobachtungszeit wohl eine ausgeglichene oder eher geringfügig negative Natriumbilanz gehabt haben dürfte. Die Wasserbilanz war immer positiv und schwankte zwischen 250 und 1600 ml/24 h.

3.12.2. Langfristige Hyponatriämie nach isoliertem Schädelhirntrauma

Der 44jährige Patient A.P. erlitt am 4.3.1980 bei einem Autounfall ein schweres Schädelhirntrauma mit Kontusionsblutungen beidseits in der Großhirnrinde und im Bereich des Kleinhirns sowie eine Orbitabodenfraktur. Es wurde ein rechts-frontales Bohrloch angelegt und ein Ventrikelkatheter für 3 Tage zur Liquordruckmessung eingebracht. Der Patient zeigte über längere Zeit Streckkrämpfe, war

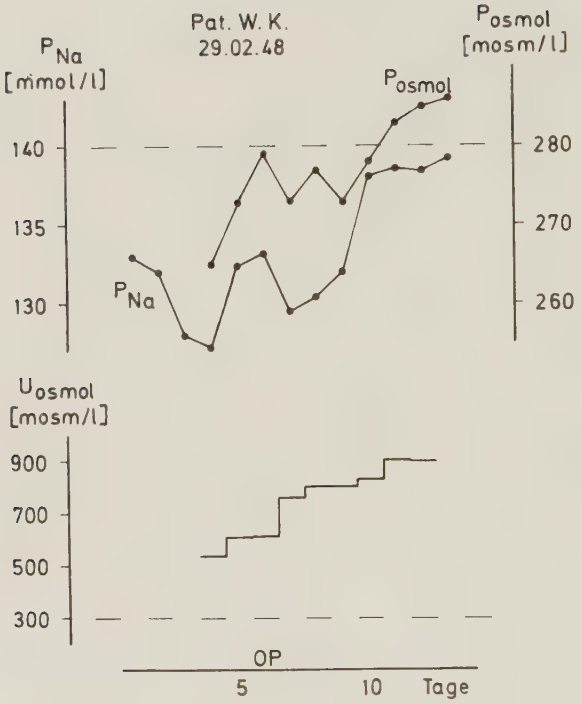

Abbildung 18

Plasmanatrium (P Na), Plasmaosmolarität (P osmol) und Urinosmolarität (U osmol) bei dem Patienten W.K. während der ersten 13 Tage nach dem Unfall. Rascher Abfall von Plasmanatrium und Plasmaosmolarität mit sich anschließender spontaner Normalisierung beider Parameter. Hierbei stetige Zunahme der Urinosmolarität.

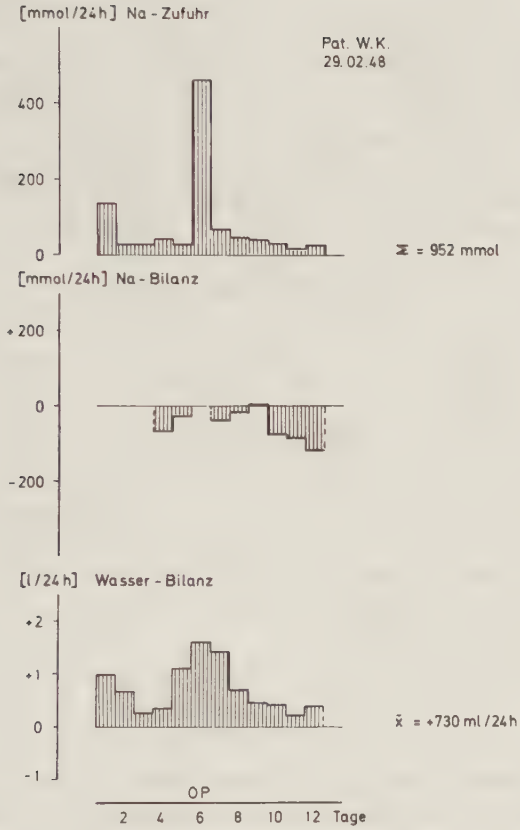

Abbildung 19

Natriumzufuhr, Natriumbilanz und Wasserbilanz bei dem Patienten W.K. während der ersten 12 Tage nach dem Unfall. Abgesehen vom Operationstag nur geringe Natriumzufuhren von im Mittel 44 mmol/24 h. Natriumbilanz bei Berücksichtigung der am 1.-3. und 6. Tag nicht festgestellten Natriumexkretionen über die Beobachtungszeit kumuliert eher ausgeglichen, Wasserbilanz mäßig positiv.

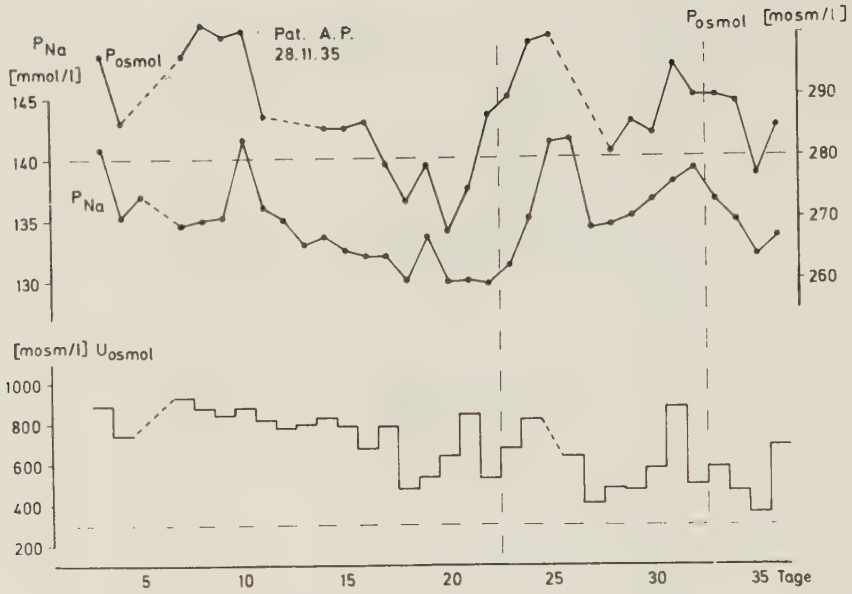

Abbildung 20

Plasmanatrium (P Na), Plasmaosmolarität (P osmol) und Urinosmolarität (U osmol) bei dem Patienten A.P. während der ersten 36 Tage nach dem Unfall. Langfristige mäßige Hyponatriämie, unter der zehntägigen Substitutionstherapie mit hypertonem Natrium (kenntlich gemacht durch Längsstriche) nur kurzzeitiges Ansteigen des Plasmanatriumspiegels. Andauernde Antidiurese.

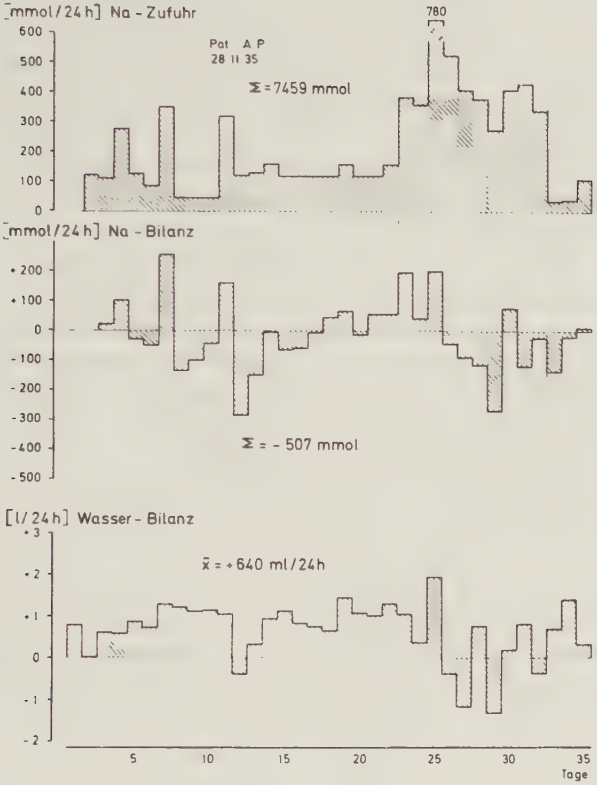

Abbildung 21

Natriumzufuhr, Natriumbilanz und Wasserbilanz bei dem Patienten A.P. während der ersten 35 Tage nach dem Unfall. Vom 23. bis 32. Tag energische Natriumzufuhren von im Mittel 430 mmol/24 h. Natriumbilanz über die Beobachtungszeit kumuliert mäßig negativ, Wasserbilanz mäßig positiv.

tief bewußtlos und wurde 35 Tage lang maschinell beatmet. In der Folgezeit trat eine nur langsame neurologische Besserung ein. Abbildung 20 zeigt den Verlauf des Plasmanatriumspiegels sowie der Plasma- und Urinosmolarität bei diesem Patienten über eine 36tägige Beobachtungszeit. Es ist ersichtlich, daß der Plasmanatriumspiegel langsam und relativ kontinuierlich bis auf 130 mmol/l am 20. Beobachtungstag abfiel. Die Plasmaosmolarität bewegte sich längere Zeit über 280 mosm/l, was durch eine relativ therapierefraktäre Hyperglykämie bedingt war. Der niedrigste Wert wurde am 20. Tag mit 268 mosm/l gemessen. Vom 23. bis 32. Tag wurde eine energische Substitutionstherapie mit hypertoner Natriumchloridlösung durchgeführt, was jedoch nur zu einer kurzfristigen Normalisierung des Plasmanatriumspiegels führte. Nach Beendigung der Substitutionstherapie fiel das Plasmanatrium wieder auf 132 mmol/l ab. Die Urinosmolarität bewegte sich während der ersten 2 Wochen der Beobachtung recht konstant um 800 mosm/l, zeigte dann aber bei einer Abnahme der Plasmaosmolarität unter 280 mosm/l abfallende Tendenz. Am 18. und am 26. Beobachtungstag wurden punktuell Urinosmolaritäten von 167 bzw. 144 mosm/l gemessen. Diese Wasserdiuresen bestanden jedoch immer nur für kurze Zeit, so daß der Patient auf der Basis von 24-Stunden-Sammelurinen doch immer in Antidiurese verharrte. Abbildung 21 zeigt die Natriumzufuhr sowie die Natrium- und Wasserbilanz bei diesem Patienten. Es wird deutlich, daß an Tagen mit forcierter Natriumgabe jeweils positive Natriumbilanzen erzielt werden konnten, die jedoch an den Folgetagen jeweils wieder abgetragen wurden. Insgesamt ergab die über 35 Tage kumulierte Natriumbilanz rund minus 500 mmol, was 7% der Gesamtzufuhr entspricht. Die Wasserbilanz war nur an insgesamt 5 Tagen negativ und betrug im Mittel plus 640 ml/24 h.

Der 23jährige Patient R.T. erlitt am 3.3.1980 bei einem Autounfall ein schweres Schädelhirntrauma mit Blutungen im Bereich des rechten Seitenventrikels und des Stammhirns. Der Patient war tief bewußtlos und zeigte Streckkrämpfe. Er wurde zur Senkung des Hirndrucks 14 Tage lang mit einer Barbiturat-Dauerinfusion behandelt. Die maschinelle Beatmung erstreckte sich über 24 Tage. Zu bemerken ist, daß dieser Patient ebenso wie der vorher beschriebene keine Zeichen einer Funktionsstörung von Seiten des Herzens, der Leber, der Niere oder des Endokriniums zeigte. Im Gegenteil zeichneten sich beide Patienten durch ungewöhnlich hohe Werte für Kreatinin- und Harnstoffclearance aus. Abbildung 22 zeigt den Plasmanatriumspiegel sowie die Plasma- und Urinosmolarität über eine 24tägige Beobachtungsperiode bei dem Patienten R.T. Der Plasmanatriumspiegel sank bis zum 6. Beobachtungstag bis auf den Minimalwert von 131 mmol/l und blieb auch in der Folgezeit unter 135 mmol/l. Die Plasmaosmolarität lag nur wenige Tage unter 280 mosm/l (Minimalwert 269 mosm/l). Die Urinosmolarität auf der Basis von 24-Stunden-Sammelperioden schwankte zwischen 400 und 1000 mosm/l. Episoden von Wasserdiurese wurden nicht beobachtet. Der Patient zeigte im Anschluß an die Beobachtungszeit eine langsame, aber kontinuierliche neurologische Besserung. Abbildung 23 stellt die Natriumzufuhr sowie die Natrium- und Wasserbilanz des Patienten dar. Die Natriumzufuhren lagen im Mittel bei 124 mmol/24 h. Ein Versuch der Anhebung des Plasmanatriumspiegels durch forcierte Natriumsubstitution wurde nicht unternommen. Wie die Abbildung eindrucksvoll veranschaulicht, bestand immer eine Tendenz zur ausgeglichenen Natriumbilanz, das heißt, es wurden weder Perioden mit deutlicher Natriumretention noch mit deutlichen renalen Natriumverlusten beobachtet. Die

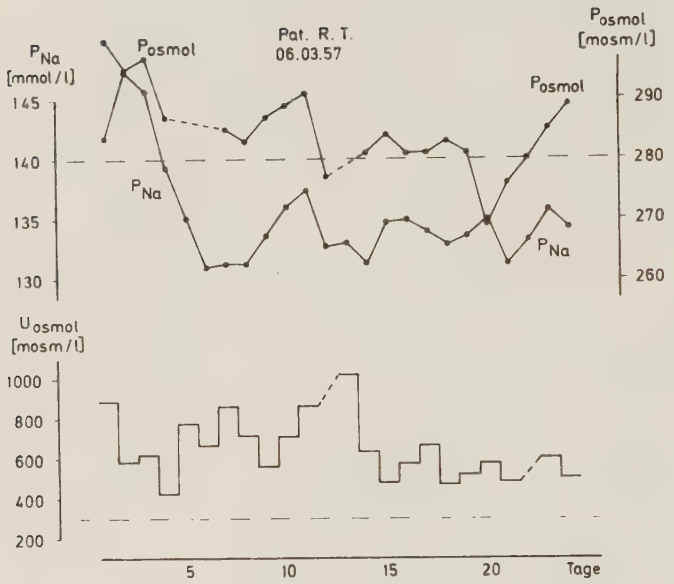

Abbildung 22

Plasmanatrium (P Na), Plasmaosmolarität (P osmol) und Urinosmolarität (U osmol) bei dem Patienten R.T. während der ersten 24 Tage nach dem Unfall. Langfristige mäßige Hyponatriämie und andauernde Antidiurese.

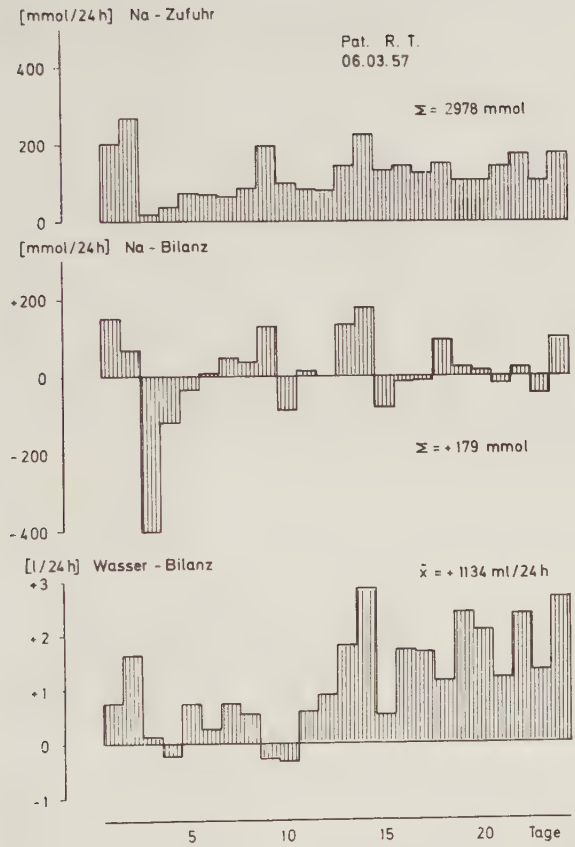

Abbildung 23

Natriumzufuhr, Natriumbilanz und Wasserbilanz bei dem Patienten R.T. während der ersten 24 Tage nach dem Unfall. Natriumzufuhr im Mittel 124 mmol/24 h, Natriumbilanz über die Beobachtungszeit kumuliert leicht positiv, Wasserbilanz deutlich positiv.

Die kumulative Natriumbilanz schloß mit plus 179 mmol ab, was 6% der Gesamtzufuhr entspricht. Die Wasserbilanz war in der ersten Phase eher ausgeglichen und zeigte in der zweiten Phase deutlich positive Tendenz.

Der 50jährige Patient G.R. erlitt am 18.3.1980 beim Holzfällen ein schweres Schädelhirntrauma mit einer linksparietalen Schädelimpressionsfraktur, die gehoben werden mußte. Gleichzeitig wurde ein linksfrontales Bohrloch zur Liquordruckmessung angelegt. Es bestand eine ausgedehnte linksparietale Hirnkontusion mit intrazerebraler Kontusionsblutung links und kompletter Hemiparese rechts. Der Patient wurde zunächst 16 Tage lang auf der neurochirurgischen Intensivpflegestation behandelt. Während dieser Zeit war eine maschinelle Dauerbeatmung erforderlich, Wasser- und Elektrolytbilanzen konnten allerdings nicht erhoben werden. Unsere Beobachtungen erstreckten sich vom 17. bis zum 31. Tag nach dem Unfall. Aus Abbildung 24 ist ersichtlich, daß der Plasmanatriumspiegel zwischen 131 und 137 mmol/l schwankte. Die Plasmaosmolarität wurde insgesamt nur an 4 Tagen unter 280 mosm/l gemessen (Minimalwert 274 mosm/l). Die Urinosmolarität lag zunächst zwischen 800 und 1000 mosm/l, sank jedoch dann unter liberaler Flüssigkeitszufuhr bis auf minimal 350 mosm/l ab. Wie Abbildung 25 zeigt, lagen die Natriumzufuhren im Mittel bei 190 mmol/24 h. Die kumulative Natriumbilanz betrug nach 14 Tagen Beobachtungszeit praktisch Null, während die Wasserbilanz in den ersten 6 Tagen der Beobachtung jeweils mit mehr als 2 l/24 h positiv war, sich dann aber spontan auf niedrigere Werte einstellte. Auch bei diesem Patienten bestanden keine Anzeichen für eine Herz- oder Niereninsuffizienz oder für Hypo- bzw. Hypervolämie.

Zusammenfassend zeigten die letzten 3 Patienten nach schwerem isoliertem Schädelhirntrauma und unter maschineller Dauerbeatmung eine stabile und langfristige, aber nur mäßig ausgeprägte Hyponatriämie mit Werten zwischen 130 und 135 mmol/l. Die Plasmaosmolarität unterschritt nur selten den Grenzwert von 280 mosm/l. Die Urinosmolaritäten, die bei höherer Plasmaosmolarität Werte zwischen 800 und 1000 mosm/l erreichten, zeigten bei einem Abfall der Plasmaosmolarität ebenfalls abfallende Tendenz. Allerdings wurde nur bei einem der drei Patienten bei punktueller Messung kurzfristig Wasserdiurese beobachtet. Weiterhin zeigten diese Patienten typischerweise eine Tendenz zur ausgeglichenen Natriumbilanz, die durch Modifikation der Natriumzufuhr praktisch nicht beeinflußt wurde.

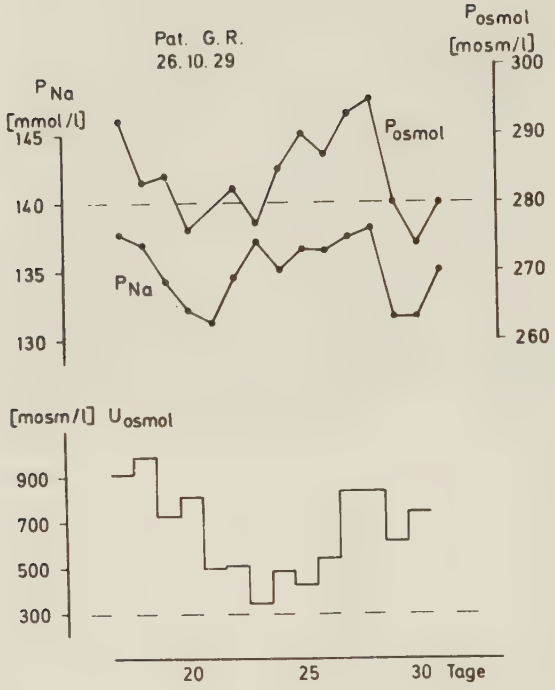

Abbildung 24

Plasmanatrium (P Na), Plasmaosmolarität (P osmol) und Urinosmolarität (U osmol) bei dem Patienten G.R. während einer 15tägigen Beobachtungszeit, beginnend am 17. Tag nach dem Unfall. Leichte Hyponatriämie, Urinosmolarität über etwa 300 mosm/l bedeutet Antidiurese.

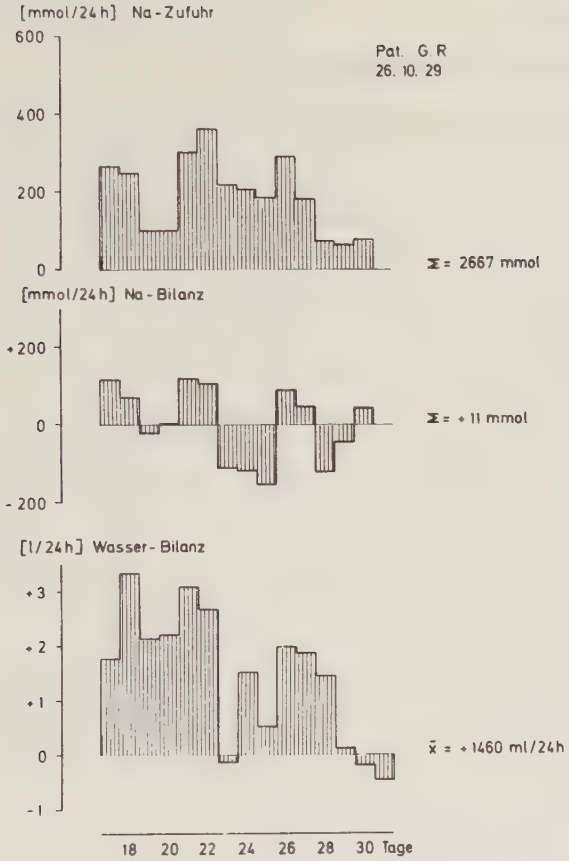

Abbildung 25

Natriumzufuhr, Natriumbilanz und Wasserbilanz bei dem Patienten G.R. während einer 15tägigen Beobachtungszeit, beginnend am 17. Tag nach dem Unfall. Natriumzufuhr im Mittel 190 mmol/24 h, Natriumbilanz ausgeglichen, Wasserbilanz deutlich positiv.

4. Diskussion

4.1. Die Osmoregulation durch ADH

Neben dem Durstmechanismus kommt der Wirkung von ADH am distalen Nephron eine bedeutende Rolle in der Osmoregulation des Körperwassers zu. Das Konzept der Sekretion von ADH in Abhängigkeit von der Osmolarität des Körperwassers wurde aufgrund genialer Beobachtungen von Verney (57) vor rund 25 Jahren erstellt. In Abbildung 26 oben ist für gesunde normovolämische Probanden die enge Beziehung zwischen Plasmaosmolarität und Plasma-ADH-Spiegel dargestellt (aus 48). Es ist ersichtlich, daß unterhalb einer kritischen Plasmaosmolarität, die recht exakt bei 280 mosm/l liegen dürfte, der Plasma-ADH-Spiegel sehr niedrige, in der Regel auch mit modernen Meßmethoden nicht erfaßbare, Werte annimmt. Es wird nun im Bereich des Hypothalamus ein Osmorezeptor postuliert, der oberhalb dieses Schwellenwerts von etwa 280 mosm/l stimuliert wird und die Sekretion von ADH aus der Neurohypophyse bewirkt. Dabei steigen die Plasma-ADH-Spiegel proportional zur Zunahme der Plasmaosmolarität steil an. Diese lineare Beziehung zwischen Plasmaosmolarität und Plasma-ADH-Spiegel folgt in etwa der Funktion:

$$P\ ADH = 0{,}34 \times (P\ osmol - 280).$$

Dies bedeutet, daß oberhalb des Schwellenwertes des Osmorezeptors die Zunahme der Plasmaosmolarität um jeweils 1 mosm/l eine Zunahme des Plasma-ADH-Spiegels von etwa 0,34 pg/ml zur Folge hat oder, anders ausgedrückt, daß eine Erhöhung des Plasma-ADH-Spiegels um 1 pg/ml durch eine Erhöhung der Plasmaosmolarität um nur 3 mosm/l, also etwa 1%, bewirkt wird. In Abbildung 26 unten ist die Beziehung zwischen Plasma-ADH-Spiegel und Urinosmolarität bei gesunden normovolämischen

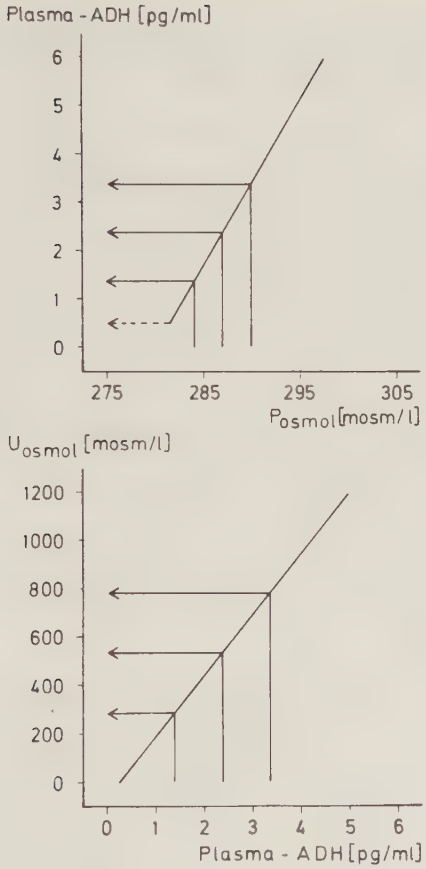

Abbildung 26

Lineare Beziehung zwischen Plasmaosmolarität (P osmol) und Plasma-ADH-Spiegel (P ADH). Eine normale Plasmaosmolarität von 287 mosm/l läßt einen Plasma-ADH-Spiegel zwischen 2 und 3 pg/ml erwarten, eine Zu- bzw. Abnahme der ersteren um nur 1% bedeutet eine Erhöhung bzw. Erniedrigung des Plasma-ADH-Spiegels um etwa 40%. Lineare Beziehung zwischen Plasma-ADH-Spiegel (P ADH) und Urinosmolarität (U osmol). Eine Zu- bzw. Abnahme der ersteren um 40% bedeutet eine Erhöhung bzw. Erniedrigung der Urinosmolarität um fast 50% (nach Robertson et al. - 48).

Probanden dargestellt. Diese hat die Funktion:

$$U_{osmol} = 250 \times (P_{ADH} - 0{,}25),$$

das heißt, ein Anstieg des Plasma-ADH-Spiegels um jeweils 1 pg/ml hat eine ungefähre Zunahme der Urinosmolarität um jeweils 250 mosm/l zur Folge. Bei Plasma-ADH-Spiegeln unterhalb von 0,5 pg/ml besteht eine maximale Wasserdiurese, während ein Plasma-ADH-Spiegel von 5 pg/ml eine maximale Antidiurese (Urinosmolarität etwa 1200 mosm/l) bewirkt. Man kann nun die beiden linearen Regressionen in Abbildung 26 auch derart zusammenfassen, daß eine Änderung der Plasmaosmolarität um jeweils 1 mosm/l normalerweise eine Änderung der Urinosmolarität um jeweils etwa 100 mosm/l nach sich zieht. Dies bedeutet, daß die Osmoregulation durch ADH normalerweise ungeheuer fein abgestuft ist und die Beziehung zwischen Plasma- und Urinosmolarität sozusagen eine "hundertfache Übersetzung" hat. Auf diese Weise kann das Körperwasser in sehr engen Grenzen konstant gehalten werden. So beträgt z.B. die Plasmaosmolarität einer gesunden Normalperson im Mittel etwa 287 mosm/l, was in einem Plasma-ADH-Spiegel zwischen 2 und 2,5 pg/ml resultiert. Eine Zunahme des Körperwassers von nur 1% (etwa 400 ml) würde die Plasmaosmolarität um 2,9 mosm/l erniedrigen. Dies würde eine Reduktion des Plasma-ADH-Spiegels und der Urinosmolarität auf 50% des Ausgangswerts und eine Verdoppelung des Harnzeitvolumens zur Folge haben. Dies bedeutet aber auch, daß eine Zunahme des Körperwassers um nur 2% die Plasmaosmolarität bereits an den Schwellenwert des Osmorezeptors brächte und damit zu einer maximalen Wasserdiurese führen würde. Eine Reduktion des Körperwassers hätte ähnlich gravierende Effekte auf Plasma-ADH-Spiegel und Urinosmolarität in entgegengesetzter Richtung, und eine maximale Antidiurese wäre bereits

bei einer Plasmaosmolarität von 294 mosm/l erreicht. Dies ist interessanterweise auch der Wert, bei dem gesunde Erwachsene den bewußten Wunsch zu trinken äußern.

Der entscheidende Punkt für unsere weiteren Betrachtungen ist also, daß der hypothalamische Osmorezeptor bei einer Plasmaosmolarität von etwa 280 mosm/l einen Schwellenwert für sein Ansprechen hat. Unterhalb dieser Plasmaosmolarität erfolgt beim gesunden normovolämischen Menschen ein Versiegen der ADH-Sekretion und eine maximale Wasserdiurese mit Urinosmolaritäten zwischen 50 und 100 mosm/l. Im Gegensatz dazu verweilen Patienten mit SIADH trotz weiterer Abnahme der Plasmaosmolarität auf Werte deutlich unter 280 mosm/l weiterhin in Antidiurese. Sie sind also nicht in der Lage, "ihre ADH-Aktivität in angemessener Weise zum Versiegen zu bringen", was bei "malignen" Verläufen zur Wasserintoxikation führen muß.

4.2. Primärerkrankungen bei SIADH

Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei dem Syndrom der inadäquaten-ADH-Sekretion (SIADH) nicht um eine Erkrankung sui generis, sondern vielmehr um eine Sekundärerkrankung im Gefolge der verschiedensten Primärleiden. Im folgenden soll eine Übersicht über die häufigsten dieser Primärerkrankungen gegeben werden (5, 40, 41, 56).

a) Bronchialkarzinome

Die häufigste Primärerkrankung bei SIADH dürfte das Bronchuskarzinom sein. In rund 60 bis 70% aller Fälle von SIADH soll ein Bronchuskarzinom zugrunde liegen (40). Dabei handelt es sich überwiegend, wenn nicht

gar ausschließlich, um die kleinzelligen, wenig differenzierten "Oat-cell"-Karzinome. Gelegentlich scheint sogar das SIADH erstes Symptom eines Bronchuskarzinoms zu sein (54), auch wenn dies röntgenologisch oder bronchoskopisch noch gar nicht nachgewiesen werden kann.

b) Andere maligne Tumoren

Gelegentlich werden auch maligne Lymphome sowie Karzinome des Larynx, des Duodenums und des Pankreas als Grundkrankheiten des SIADH angegeben (5).

c) Zerebrale Affektionen

Erkrankungen des Zentralnervensystems verschiedenster Genese, wie zum Beispiel Meningitis, Encephalitis, Polyneuritis, Hirntumoren aller Art, Subarachnoidalblutungen, zerebrale Massenblutungen sowie Schädelhirntraumen verschiedenster Ausprägung können auslösende Ursache für SIADH sein. So hatte ja auch der von uns beschriebene Patient F.S. typischerweise als Grundleiden ein schweres Schädelhirntrauma mit contusio cerebri, flachem subduralem Hämatom, Kompression des linken Seitenventrikels und ausgedehnter Kalottenfraktur mit Durazerreißung.

d) Nicht-maligne pulmonale Affektionen

Relativ häufig werden auch Pneumonien und Lungentuberkulose als Grunderkrankung bei SIADH angegeben. Ähnlich wie bei den Bronchuskarzinomen soll gelegentlich auch bei diesen nicht-malignen pulmonalen Erkrankungen eine ektope Bildung von Arginin-Vasopressin oder anderen antidiuretisch wirkenden Substanzen im erkrankten Lungenparenchym erfolgen.

e) Medikamente

Nach Moses et al. (40) sollen unter anderem Chlorpropamid sowie die zytostatisch wirkenden Substanzen Vincristin

und Cyclophosphamid und das tricyclische Antidepressivum Carbamazepin entweder durch Stimulation der ADH-Freisetzung oder durch Interferenz mit der ADH-Wirkung am Sammelrohr ein SIADH auslösen können.

f) Idiopathisch

Streng genommen ist nach der eingangs dargelegten Feststellung, daß das SIADH keine Erkrankung sui generis sei, ein idiopathisches SIADH nicht vorstellbar. Auf der anderen Seite ist es einleuchtend, daß bei der Vielzahl der möglichen Ursachen ein SIADH ohne erkennbares Grundleiden vorkommen kann. So beschrieben beispielsweise Epstein et al. (14) 1961 ein junges Mädchen mit den klassischen Symptomen des SIADH ohne erkennbares Grundleiden. Diese Patientin wurde 1978 von Forrest et al. (21) nach 22jährigem Bestehen des SIADH nochmals beschrieben, ohne daß inzwischen ein Grundleiden erkannt worden wäre.

Während Bronchuskarzinome und andere maligne Tumoren, zerebrale Affektionen, nicht-maligne pulmonale Erkrankungen und die oben erwähnten Medikamente als auslösende Ursachen des SIADH unbestritten sind, ist bei einigen anderen pathologischen Zuständen die Auslösung eines SIADH zweifelhaft, so z.B. durch Myxödem, durch Narkose und Operation und durch maschinelle Dauerbeatmung, wobei insbesondere den beiden letzteren Aspekten in der Anästhesie und Intensivmedizin große Bedeutung zukommt.

SIADH im Zusammenhang mit Hypothyreose wurde erstmals von Pettinger et al. (45) 1965 erwähnt. Hyponatriämie und inadäquate Antidiurese konnten durch die Gabe von Schilddrüsenhormon behoben werden.

Inadäquat hohe ADH-Spiegel wurden beim Menschen z.B. unter Methoxyfluran-Narkose von Oyama und Sato (43)

beschrieben. Ishihara et al. (27) fanden ebenfalls eine Erhöhung der ADH-Spiegel beim Menschen unter Äther-, Halothan-, Fentanyl- und Thiopental-Narkose, die unter Operationen weiter zunahmen. Felsl et al. (16) fanden bei Patienten mit Strumaresektion unter Neuroleptanalgesie vor Narkosebeginn einen mittleren ADH-Spiegel von 2,1 pg/ml, nach 30 Minuten Narkose, aber vor Operation 2,4 pg/ml, nach Resektion der Struma intraoperativ etwa 15 pg/ml und postoperativ im Aufwachraum sogar im Mittel 41 pg/ml. Philbin und Coggins (47) konnten zeigen, daß bei herzchirurgischen Patienten die Einleitung einer Narkose mit Halothan oder Morphin nur zu unbedeutenden ADH-Anstiegen führte, daß aber der chirurgische Eingriff die ADH-Sekretion in bedeutendem Maße stimuliert (60-120 pg/ml), wenn die Narkose flach gehalten wird, so daß afferente Schmerzimpulse nicht völlig unterdrückt sind. Insgesamt hat es aufgrund der zitierten Befunde den Anschein, als ob die Anästhesie per se ohne begleitende Operation und bei Fehlen von Hypovolämie, Hypotension, Hypoxie, Hyperkapnie sowie hohen Angiotensin- und Katecholaminspiegeln kaum zu nennenswerten Erhöhungen des Plasma-ADH-Spiegels führt, wohl aber der operative Eingriff selbst, insbesondere bei mangelhafter Schmerzausschaltung. Dazu paßt auch, daß Finsterer et al. unlängst in unserem Labor zeigen konnten, daß bei Laparotomien unter Neuroleptanalgesie bei ausreichend hohem Blutvolumen temporäre Wasserdiuresen auftreten können (18).

Daß die maschinelle Dauerbeatmung mit positiven intrathorakalen Mitteldrucken und konsekutiver Abnahme der Vorhoffüllung zu einer Erhöhung der Plasma-ADH-Spiegel führen kann, ist unbestritten (4, 39, 46). So konnten auch White und Bergland (59) bei Ratten durch Beatmung mit positivem intrathorakalem Mitteldruck ein Zustands-

bild erzeugen, das an SIADH erinnert. Auf der anderen Seite ist die klassische Konstellation des SIADH bei Patienten mit maschineller Dauerbeatmung sicherlich eine große Seltenheit. Kumar et al. (31) bestimmten 1974 bei acht Patienten unter Dauerbeatmung die Plasma-ADH-Spiegel mit und ohne Beatmung mit positivendexspiratorischem Druck. Sie fanden zwar eine sichere Erhöhung der Plasma-ADH-Spiegel mit Erhöhung des intrathorakalen Mitteldrucks, es wurde jedoch bei keinem der Patienten eine deutliche Zunahme der Urinosmolarität, eine Abnahme der Plasmaosmolarität oder gar eine Natriurese beobachtet.

Zusammenfassend möchten wir feststellen, daß zwar sowohl Narkose und Operation als auch die maschinelle Dauerbeatmung zu einer inadäquaten Erhöhung der Plasma-ADH-Spiegel führen können, daß dies aber nach klinischer Erfahrung praktisch nie zum klassischen Bild des SIADH führt.

4.3. SIADH - Symptome und Diagnostik am Beispiel des Patienten F.S.

Wir haben alle Symptome des SIADH, die in der klassischen Erstbeschreibung von Schwartz et al. 1957 (49) mitgeteilt wurden, bei dem oben ausführlich beschriebenen Patienten wiedergefunden. So war auch hier das Leitsymptom die profunde Hyponatriämie mit einem Minimalwert von 114,5 mmol/l und bei niedrigen Plasmaglukose- und Plasmaharnstoffspiegeln eine ebenso ausgeprägte Hypoosmolarität des Plasmas mit einem Minimalwert von 239 mosm/l (Tabelle 4). Gleichzeitig bestand eine in Anbetracht der Plasmaosmolarität inadäquat hohe Urinosmolarität von 600 - 900 mosm/l (Abbildung 1 A und B). Zu keinem Zeitpunkt wurde eine Wasserdiurese beobachtet. Als weiteres klassiches Leitsymptom

erkannten wir eine ausgeprägte Natriurese mit Neigung zur negativen Natriumbilanz trotz forcierter Substitution mit hypertoner Natriumchloridlösung (Abbildung 5 und Tabelle 2). Auch die Zunahme der Hyponatriämie nach forcierter Wasserzufuhr war in typischer Weise erkennbar (Tabelle 6). Es fand sich kein Anhalt für eine gestörte Nierenfunktion. Im Gegenteil wurden häufig überhöhte Werte für die Kreatinin- und Harnstoffclearance mit entsprechend niedrigen Plasmawerten für Kreatinin und Harnstoff gefunden (siehe Abbildung 7 A und B und 8 A und B). Auch bestanden keine Zeichen für eine Störung der Herz-Kreislauf- und Leberfunktion oder des endokrinen Systems. Die Schwankungen im Körpergewicht waren auch bei massiver Hyponatriämie nur geringfügig, das Plasmavolumen wurde dagegen um 20 bis 30% erhöht gefunden (siehe Tabelle 7). Ödeme oder arterielle Hypertonie bestanden nicht. Bei einer Abnahme der Plasmanatriumkonzentration unter 120 mmol/l wurde eine Verschlechterung der zerebralen Situation im Sinne einer Trübung des Bewußtseins mit Anisokorie und flüchtiger Hemiparese beobachtet. Bemerkenswert ist noch, daß mehrfach deutlich erniedrigte Plasmaharnsäurewerte gemessen wurden (Tabelle 8, Näheres dazu siehe unten).

4.4. Symptome des SIADH im einzelnen

4.4.1. Hyponatriämie

Das Kardinalsymptom zur Erkennung des SIADH dürfte die Hyponatriämie sein. In der Literatur werden vielfach Werte zwischen 100 und 120 mmol/l als erstes Zeichen des SIADH beschrieben (5, 6, 8, 10, 14, 21, 23, 25, 29, 32, 42, 49, 50). Allgemein wird das schlechte Ansprechen dieser Hyponatriämien auf forcierte Natriumsubstitution angegeben. Als Ursache

der Hyponatriämie bei SIADH kommen im wesentlichen drei Aspekte in Betracht, nämlich zum ersten die Verdünnung des Körperwassers bei vermehrter Rücknahme von osmotisch freiem Wasser durch die Niere, zweitens die Abnahme des Körper-Natrium-Bestandes durch renale Natriumverluste und zum dritten ein extra-intrazellulärer Austausch von Natrium gegen Kalium. Letzterer Aspekt wurde im wesentlichen von Kaye (29) aufgrund von Messungen der Elektrolytkonzentrationen in der Muskelzelle bei Patienten mit SIADH betont, hat aber in letzter Zeit weniger Beachtung gefunden. Der Stellenwert der beiden ersten Faktoren, nämlich der Dilution des Körperwassers und der Natriumverarmung des Organismus in der Genese der Hyponatriämie bei SIADH, wird von den verschiedenen Autoren unterschiedlich bewertet. Zu dieser Frage haben unlängst Smith et al. (52) recht klare Ergebnisse vorgelegt. Sie führten bei chronisch instrumentierten Hunden akute und chronische ADH-Infusionen bei gleichzeitiger Wasserzufuhr durch und kamen aufgrund sehr sauberer Natrium- und Wasserbilanzen zu dem Ergebnis, daß die Hyponatriämie nach längerer Zufuhr von ADH und Wasser schließlich etwa jeweils zur Hälfte durch Verdünnung des Körperwassers und durch renale Natriumverluste verursacht war. Interessant ist auch die Beobachtung, daß sich bei den Tieren, evtl. erst nach mehrwöchiger Belastung mit ADH und Wasser, der Plasmanatriumspiegel auf einem neuen Niveau, unter Umständen unter 110 mmol/l, einstellte. Ein ähnliches Verhalten des Plasmanatriumspiegels wurde von Bartter et al. (5) auch für den Menschen mit chronischem SIADH vermutet. Die Autoren wiesen darauf hin, daß nach Einstellung eines neuen Gleichgewichts für den Plasmanatriumspiegel beim chronischen SIADH die Natriumexkretion die Höhe der Natriumzufuhr reflektiert.

Die Störungen des Zentralnervensystems bei ausgeprägter Hyponatriämie, wie z.B. Appetitlosigkeit, Schwäche, Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Veränderungen der Persönlichkeit, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Krämpfe, Koma und Veränderungen des Elektroencephalogramms sind nach Arieff und Guisado (2) bei akuter Hyponatriämie durch Zunahme des Wassergehalts im Hirngewebe mit Hirnödem und Erhöhung des intrakraniellen Drucks verursacht. Bei chronischer Hyponatriämie kommt es dagegen eher zu einer Abnahme des Natrium- und Kaliumgehalts der Hirnzellen mit sekundärer Abnahme der energiereichen Phosphate und Interferenz mit den Neurotransmitter-Aminosäuren im Sinne der hyponatriämischen Encephalopathie.

4.4.2. Hypoosmolarität des Plasmas

Die Hyponatriämie muß bei unverändertem oder gar erniedrigtem Plasmaglukose- und Plasmaharnstoffspiegel zwangsläufig eine Hypoosmolarität des Plasmas zur Folge haben. Wie bereits unter Kapitel 3.3. ausgeführt wurde, kann die Plasmaosmolarität als Resultante der Bilanz für osmotisch freies Wasser angesehen werden. Letztere wird im wesentlichen durch die Zufuhr von osmotisch freiem Wasser, die extrarenalen Verluste von osmotisch freiem Wasser und den Gewinn oder Verlust von osmotisch freiem Wasser durch die Niere (Tc_{H2O}) determiniert. Letztererwiederum ergibt sich aus der osmolaren Exkretion und dem Harnzeitvolumen. Unterstellt man bei Patienten mit SIADH eine konstante Urinosmolarität, so werden bei konstanter Zufuhr von osmotisch freiem Wasser und konstanten extrarenalen Wasserverlusten Tc_{H2O} und die osmolare Exkretion sich direkt proportional zueinander verhalten. Dies sei an einem Rechenbeispiel verdeutlicht: Ein Patient mit SIADH soll bei

konstanter Zufuhr und konstantem extrarenalem Wasserverlust eine konstante Urinosmolarität von 750 mosm/l bei einer Plasmaosmolarität von 250 mosm/l haben. Beträgt seine osmolare Exkretion 800 mosm/24 h, so beträgt sein Harnzeitvolumen

$$UV = \frac{800}{750} \times \frac{1000}{1440} = 0{,}74 \text{ ml/min.}$$

Daraus ergeben sich seine osmolare Clearance zu

$$C_{osmol} = \frac{750}{250} \times 0{,}74 = 2{,}22 \text{ ml/min und}$$

$$Tc_{H2O} = 2{,}22 - 0{,}74 = 1{,}48 \text{ ml/min.}$$

Mit diesem Wert könnte sich der beschriebene Patient gerade eben in einem ausgeglichenen Zustand der Bilanz für osmotisch freies Wasser befinden, und die Plasmaosmolarität würde über längere Zeit konstant bleiben. Verdoppelt sich aber beispielsweise ceteris paribus bei dem beschriebenen Patienten die osmolare Exkretion, so ist anhand der obigen Berechnungen unschwer zu erkennen, daß sich auch der Gewinn an osmotisch freiem Wasser durch die Niere verdoppeln wird, und eine weitere Dilution des Körperwassers mit einer Abnahme der Plasmaosmolarität wird die Folge sein. Es scheint daher bei Patienten mit SIADH und fixiert hoher Urinosmolarität geraten, alle therapeutischen Maßnahmen zu vermeiden, die die osmolare Exkretion drastisch erhöhen, so z.B. die Zufuhr von hypertonen Natriumchlorid- oder Mannit-Lösungen. Werden diese in typischer Weise mit fixierter Urinosmolarität über die Niere ausgeschieden, so muß letztendlich nach ihrer vollständigen Exkretion mit einer weiteren Dilution des Körperwassers gerechnet werden. Dieser Umstand dürfte unter anderem die schlechten Ergebnisse der Therapie des SIADH mit hypertonen Kochsalzlösungen erklären. Auf die lineare Beziehung zwischen Tc_{H2O}

und C osmol bei Patienten mit SIADH, wie sie in Abbildung 2 A und B zum Ausdruck kommt, wurde im übrigen auch von Nolph und Schrier (42) hingewiesen.

4.4.3. Antidiurese

Als Ursache der inadäquaten Antidiurese bei SIADH muß eine paradoxe Produktion von ADH angesehen werden. Dabei haben die Messungen von Plasma-ADH-Spiegeln bei SIADH zu recht unterschiedlichen Ergebnissen geführt. Deutlich überhöhte Spiegel von antidiuretisch wirkenden Substanzen wurden hauptsächlich bei hormonproduzierenden "oat-cell"-Karzinomen beobachtet (7, 15, 30). Baumann et al. (6) fanden bei sieben Patienten mit SIADH, das nicht durch ein Bronchuskarzinom verursacht war, Plasma-ADH-Spiegel, wie sie auch bei normalen nüchternen Menschen gemessen werden. Diese an sich nicht sehr hohen ADH-Spiegel waren jedoch in Relation zu den niedrigen Plasmaosmolaritäten dieser Patienten immer noch inadäquat hoch. Weiterhin konnten die Autoren zeigen, daß im Gegensatz zu gesunden Menschen bei Patienten mit SIADH die Plasma-ADH-Spiegel bei akuter Wasserbelastung nicht adäquat supprimmiert werden konnten. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Miller und Moses (38) aufgrund von Messungen der ADH-Ausscheidung im Urin bei Patienten mit SIADH.

Typisches Kennzeichen der Patienten mit SIADH ist demnach u.a. auch der pathologische Ausfall der Wasserbelastung (40). Diese wird in der Weise durchgeführt, daß den Patienten 20 ml Wasser pro Kilogramm Körpergewicht zugeführt werden. Für eine normale Reaktion auf diese Wasserbelastung wird verlangt, daß der Patient mehr als 80% der zugeführten Wassermenge innerhalb von 4 Stunden eliminiert hat, und daß die Urinosmolarität minimal unter 100 mosm/l absinkt.

Diese Wasserbelastung wird bei Patienten mit SIADH immer pathologisch ausfallen, das heißt, die Patienten werden einen Großteil des zugeführten Wassers retinieren, und das U/P osmol sinkt in der Regel nicht unter 1 ab.

Die Fähigkeit zur normalen Urinverdünnung ist an folgende Faktoren geknüpft (9):

a) normales Glomerulumfiltrat und normale proximale Reabsorption von Wasser und Natrium,

b) normale Natriumrückresorption im dicken aufsteigenden Teil der Henle`schen Schleife und

c) Abwesenheit von ADH oder anderen Substanzen, die das Sammelrohr wasserpermeabel machen könnten.

Während die ersten beiden Faktoren bei Patienten mit SIADH gegeben sein dürften, ist klar ersichtlich, daß die Nichterfüllung des dritten Faktors die Unfähigkeit zur Urinverdünnung ausmacht.

Die klassiche Wasserbelastung in der oben beschriebenen Form wurde bei dem Patienten F.S. aus Sicherheitsgründen nicht durchgeführt. Immerhin ergab eine forcierte Wasserzufuhr von zusätzlich jeweils etwa 1000 ml an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im Intervall zwischen erster und zweiter Lithiumgabe entsprechend Tabelle 6 keine Abnahme der Urinosmolarität, eine nur geringe Zunahme des Harnzeitvolumens und bei vermehrter Natriumexkretion einen raschen Abfall von Plasmanatriumspiegel und Plasmaosmolarität.

Auch Messungen des ADH-Spiegels im Plasma und im Urin wurden bei dem Patienten F.S. nicht durchgeführt. Abgesehen von dem technischen Aufwand sind sie nach den oben zitierten Befunden von Baumann et al. (6) und Miller und Moses (38) für die Diagnose des SIADH ent-

behrlich. Hohe Plasma-ADH-Spiegel bei sehr niedriger Plasmaosmolarität wären zwar eine weitere Stütze für die Diagnose, wenn sie wiederholt gemessen würden, sind aber, wie erwähnt, nur bei Patienten mit Bronchuskarzinom zu erwarten. Niedrige Spiegel oder gar ADH-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze sprechen jedoch nicht gegen SIADH, solange die Urinosmolarität im Verhältnis zur Plasmaosmolarität inadäquat hoch ist. Auf Messungen der Plasma-ADH-Spiegel zur Sicherung der Diagnose "SIADH" kann also getrost verzichtet werden, wenn Osmometrie und Wasserbelastung eindeutige Resultate ergeben.

4.4.4. Natriurese und negative Natriumbilanz

Es steht außer Diskussion, daß die forcierte Natriurese und die Tendenz zur raschen und überschießenden Ausscheidung von zugeführtem Natrium weitere Kardinalsymptome des SIADH darstellen (10, 42, 49, 56). Als Ursache dieser Natriurese kommt eine verminderte Rückresorption von Natrium im proximalen und/oder distalen Tubulus in Betracht. Bekanntlich unterliegt die Rückresorption von Natrium im distalen Tubulus der Wirkung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Es wird nun postuliert, daß der primäre Mechanismus bei der Entwicklung des SIADH die vermehrte Rücknahme von osmotisch freiem Wasser mit konsekutiver Erhöhung des Körperwasserbestandes und damit auch des Extrazellulärvolumens und des Plasmavolumens ist. Im Gefolge davon würde sich aufgrund der Hypervolämie eine verminderte Aldosteronaktivität entwickeln, die eine verminderte Reabsorption von Natrium im distalen Tubulus mit entsprechender Natriurese zur Folge hätte. In der Tat wurden erniedrigte Renin- und Aldosteronspiegel bei SIADH beobachtet (42, 56). Smith et al. (52) fanden bei den bereits zitier-

ten Infusionsexperimenten bei Hunden während der ersten zwei Stunden einer Infusion von ADH und Wasser lediglich eine Zunahme von Tc_{H2O}. Erst im Anschluß trat auch eine vermehrte Natriurese mit negativer Natriumbilanz ein. Die Reninspiegel sanken bei den Tieren schließlich auf 40% der Kontrollwerte ab. Interessanterweise beschrieben schon Schwartz et al. (49, 50) bei Patienten mit SIADH eine normale Reaktion auf exogene Zufuhren von Mineralocorticoiden. Das heißt, die Patienten entwickelten unter der Wirkung von DOCA und Aldosteron eine positive Natriumbilanz.

Wenn die Vermutung auch nahe liegt, daß der Natriurese bei Patienten mit SIADH ein Defekt der distalen Natriumrückresorption zugrunde liegt, so kann doch derzeit noch nicht ausgeschlossen werden, daß auch die proximale Natriumrückresorption gestört sein könnte. Als deren Ursache käme einerseits das bei Patienten mit SIADH häufig erhöhte Glomerulumfiltrat in Betracht, auf der anderen Seite wird auch eine Wirkung der Prostaglandine für denkbar gehalten (52, 56). Die Abnahme der Natriurese bei Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr muß wohl in dem Sinne interpretiert werden, daß zunächst über eine negative Flüssigkeitsbilanz die Hypervolämie abgetragen wird und damit auch die Vorbedingung für eine verminderte proximale oder distale Natriumrückresorption entfällt.

4.4.5. Körperkalium

Die Frage des Körperkaliums und der Plasmakaliumkonzentration bei SIADH ist noch weitgehend ungeklärt. Nach den bereits zitierten Befunden von Kaye (29), die auch durch Messungen des Gesamtkörperkaliums unterlegt wurden, hat es den Anschein, als ob Patienten mit chronischem SIADH eher kaliumverarmt seien. So

weist auch Uhlich (56) darauf hin, daß bei Patienten mit SIADH eine Hypokaliämie häufig anzutreffen ist. Wie bereits dargelegt, können wir aufgrund unserer Beobachtungen bei dem Patienten F.S. zur Frage des Körperkaliums bei SIADH nicht Stellung beziehen. Der Patient erhielt, wie alle unsere Intensivpflegepatienten, während der gesamten Zeit der klinischen Beobachtung großzügige Kaliumsubstitutionen, so daß vermutlich renale Kaliumverluste jederzeit hätten ausgeglichen werden können. Auch während der ambulanten Beobachtungszeit unter Lithium und nach Beendigung der Lithiumtherapie wurden Hypokaliämien nicht sichtbar.

4.4.6. Kompartimente des Körperwassers

Alle Kompartimente des Körperwassers, also sowohl der intrazelluläre als auch der extrazelluläre Raum und das Plasmavolumen wurden mehrfach bei Patienten mit SIADH erhöht gefunden. Das Körpergewicht steigt in der Regel mit Entwicklung der Hyponatriämie an und sinkt bei Einleitung therapeutischer Maßnahmen. Allerdings sind diese Änderungen des Körpergewichts, wie auch bei dem von uns beschriebenen Patienten F.S., in der Regel nicht eindrucksvoll (5, 29, 49) und liegen häufig nicht in der Größenordnung, wie sie für die entsprechenden Änderungen des Plasmanatriumspiegels vermutet werden müßten. Nicht zuletzt aus diesem Grund entwickelte Kaye (29) die Hypothese des extra-intrazellulären Austausches von Natrium gegen Kalium als Teilursache der Hyponatriämie bei SIADH. Erhöhte Radiosulfaträume wurden von Schwartz et al. (49) und Carter et al. (10) angegeben. Smith et al. (52) zeigten bei den bereits mehrfach zitierten Untersuchungen am Hund mit chronischer ADH-Infusion über zwei bis fünf Wochen, daß Körpergewicht, Extrazellulärraum und Plasmavolumen

nur etwa bis zum Ende der ersten Woche ansteigen und dann auf einem konstanten Niveau bleiben. Die von uns bei dem Patienten F.S. gemessenen Erhöhungen des Plasmavolumens passen in das Konzept der bei SIADH erhöhten Kompartimente des Körperwassers. Auf jeden Fall ist zu bemerken, daß Ödeme und arterielle Hypertension nicht zum Bild des SIADH gehören.

4.4.7. Nierenfunktion

Es sei vorab vermerkt, daß eine intakte Nierenfunktion, das heißt ein ausreichend hohes Glomerulumfiltrat und ein ausreichend hoher osmotischer Gradient zwischen Rindenmarkgrenze und Papillenspitze eine conditio sine qua non für die Entwicklung des SIADH ist. Bekanntlich ist ja eines der Frühzeichen der Niereninsuffizienz die Abnahme der Konzentrierfähigkeit bis hin zur Isosthenurie, verursacht in erster Linie durch eine verminderte Aktivität des aufsteigenden dicken Teils der Henle`schen Schleife mit konsekutivem Abbau des corticopapillären Gradienten für osmotisch aktive Substanzen. Mit anderen Worten könnte ein Patient mit eingeschränkter Nierenfunktion trotz inadäquat hoher ADH-Spiegel nicht das klinische Bild des SIADH entwickeln, da bei ihm unter Wirkung von ADH am distalen Nephron keine ausreichend hohe Harnkonzentrierung erfolgen könnte. Es wird nun in der Tat bei Patienten mit Schwartz-Bartter-Syndrom generell eine besonders gute Nierenleistung beschrieben, wobei neben der Konzentriertätigkeit der Niere besonders auf ein hohes Glomerulumfiltrat und auf sehr niedrige Plasmaharnstoffspiegel hingewiesen wird. Eine über die Norm erhöhte Kreatininclearance als Maß für das Glomerulumfiltrat wurde bei Patienten mit SIADH unter anderem von Schwartz et al. (49, 50), Carter et al. (10), Epstein et al. (14) und Smith et al. (52) beschrieben. So fanden wir ja auch

bei dem Patienten F.S. generell eine Tendenz zur erhöhten Kreatininclearance (siehe dazu die Abbildungen 7 A und B). Als Ursache der erhöhten Kreatininclearance bei SIADH wird von Smith et al.(52) in erster Linie die Erhöhung des Extrazellulärvolumens und damit natürlich auch die Erhöhung des Blutvolumens diskutiert.

Besonders niedrige Plasmaharnstoffspiegel wurden nahezu von allen Autoren bei der Beschreibung von Patienten mit SIADH angegeben (5, 11, 21, 49, 50, 54). So wiesen Bartter und Schwartz (5) ausdrücklich darauf hin, daß Plasmaharnstoffspiegel unter 20 mg/100 ml, entsprechend Harnstoffstickstoffwerten unter 10 mg/100 ml,nahezu beweisend für das Vorliegen eines SIADH seien. Wir möchten jedoch davor warnen, bei dem Fehlen eines erniedrigten Plasmaharnstoffspiegels die Diagnose eines SIADH generell in Zweifel zu ziehen, da der Plasmaharnstoffspiegel bekanntlich eine deutliche Abhängigkeit von der Harnstoffproduktion aufweist. Wir hatten in Kapitel 3.5. darauf hingewiesen, daß eine erhöhte Harnstoffproduktion auf ein Mehrfaches der Norm bei Patienten nach Polytrauma praktisch immer gefunden wird. Unter den Bedingungen einer Harnstoffproduktion zwischen 50 und 100 g/24 h erscheint es uns undenkbar, daß durch eine entsprechende Erhöhung der Harnstoffclearance die oben genannten niedrigen Plasmaharnstoffwerte erreicht werden können. So wird bei Patienten mit Katabolie nach Trauma oder ähnlichem der niedrige Plasmaharnstoffspiegel bei Entwicklung eines SIADH vermißt werden. Auch der von uns beschriebene Patient F.S. zeigte in den ersten drei Wochen nach Trauma aufgrund erhöhter Harnstoffexkretionen trotz hoher Harnstoffclearance Plasmaharnstoffwerte zwischen 30 und 60 mg/100 ml (siehe dazu Abbildung 8 A und B). Erst nach Normalisierung der Harnstoffexkretion in der vierten Krankheits-

woche sank der Plasmaharnstoffspiegel und erreichte am 29. Tag einen Minimalwert von 16 mg/100 ml.

Von größtem pathophysiologischem Interesse ist auch die Tatsache, daß bei Patienten mit SIADH nicht nur der Plasmaharnstoff-, sondern auch der Plasmaharnsäurespiegel in der Regel abnorm niedrige Werte erreicht. Auf diesen Tatbestand wurde insbesondere von Beck (8) hingewiesen. Er analysierte ein größeres Krankengut, wobei er sein Augenmerk auf Hyponatriämie unter 130 mmol/l und Hypoosmolarität unter 270 mosm/l richtete. Dabei mußten Störungen der Nierenfunktion und des Endokriniums, Zeichen für Ödeme und Volumenmangel sowie eine Therapie mit Diuretika und zytotoxischen Stoffen ausgeschlossen sein. Der Autor fand in 18 Monaten 49 Patienten mit Hyponatriämie, von denen 30 klinisch ausgewertet werden konnten. Bei 13 dieser Patienten bestanden Anzeichen für gastrointestinale Natriumverluste oder eine Lebercirrhose. Die meisten dieser Patienten hatten eine prärenale Azotämie, der mittlere Plasmanatriumspiegel betrug 121,7 mmol/l und der mittlere Plasmaharnsäurespiegel 7,7 mg/100 ml, wobei kein Wert unter 5 mg/100 ml gefunden wurde. Die restlichen 17 Patienten wurden von dem Autor als Patienten mit SIADH eingestuft, wobei der mittlere Plasmanatriumspiegel 117,3 mmol/l und der mittlere Plasmaharnsäurespiegel 2,9 $\pm$ 0,4 mg/100 ml betrug. Die untere Grenze des Normbereichs für den Plasmaharnsäurespiegel liegt bei 3,8 mg/100 ml für männliche Probanden. Der Autor kam somit zu dem Ergebnis, daß eine Hyponatriämie aufgrund eines SIADH gegenüber Hyponatriämie anderer Genese allein durch den Plasmaharnsäurespiegel unterschieden werden kann. Interessanterweise normalisierten sich die Plasmaharnsäurespiegel bei SIADH, wenn es gelang, den Plasmanatriumspiegel durch Flüssigkeitsrestriktion zu normalisieren. Beck fand, daß die Uratproduktion der Patien-

Pat. W.K.		G.B.		A.P.		R.T.		G.R.	
Tag	HARNS. [mg/100ml]	Tag	HARNS. [mg/100ml]	Tag	HARNS. [mg/100ml]	Tag	HARNS. [mg/100ml]	Tag	HARNS. [mg/100m
5.	1,04	2.	2,12	9.	1,82	1.	4,11	21.	2,06
6.	1,20	6.	0,78	18.	1,73	18.	1,41		
8.	2,15	9.	0,60	23.	1,44				
11.	3,68	18.	0,57	37.	2,18				

Tabelle 10

Pathologisch erniedrigte Plasmaharnsäurespiegel bei den Patienten W.K., G.B., A.P., R.T. und G.R. (Normbereich für männliche Patienten 3,8 - 8,1 mg/100 ml).

ten mit SIADH im Normbereich lag, daß diese Patienten aber eine erhöhte Uratclearance zeigen, die er, ähnlich wie die erhöhte Harnstoffclearance, mit der Volumenexpansion in Zusammenhang brachte. Forrest et al. (21) beschrieben bei Patienten mit SIADH eine Zunahme des Plasmaharnsäurespiegels von in Mittel 2,2 auf 4 mg/100 ml unter Behandlung des Syndroms mit Demethylchlortetracyclin (siehe unten).

Wie aus Tabelle 8 erinnerlich, zeigte auch der von uns beschriebene Patient F.S. mehrfach deutlich erniedrigte Plasmaharnsäurespiegel. Lediglich am 6. Tag der ersten Lithiumgabe lag der Wert mit 4,3 mg/100 ml im unteren Normbereich. In Tabelle 10 sind die Plasmaharnsäurewerte der weiteren fünf von uns unter Kapitel 3.12. beschriebenen Patienten dargestellt. Auf die Ursache der Hyponatriämie und Hypoosmolarität bei diesen Patienten soll weiter unten eingegangen werden. Aus Tabelle 10 ist jedoch ersichtlich, daß alle fünf Patienten durchwegs pathologisch erniedrigte Plasmaharnsäurespiegel zeigten.

4.5. Systematik und Differentialdiagnose der Hyponatriämie

Wie bereits erwähnt, sind Hyponatriämien (Plasmanatriumspiegel unter 135 mmol/l) (19) bei Patienten mit akuten und chronischen Erkrankungen der verschiedenen Genese sehr häufig. Werden diese Werte nicht als Laborfehler abgetan, so bestehen doch in der Regel erhebliche Zweifel, ob der Hyponatriämie per se ein Krankheitswert zukommt. Während dies bei milden Hyponatriämien, z.B. zwischen 130 und 135 mmol/l durchaus bezweifelt werden kann, ist, wie auch die Fallbeschreibung des Patienten F.S. ausweist, nicht zu bestreiten, daß profunde Hyponatriämien zum Tod des Patienten führen können. Es scheint daher allemal indiziert, jede laborchemisch

gesicherte Hyponatriämie ernst zu nehmen und bezüglich ihrer Pathogenese einer systematischen Analyse zu unterziehen.

Eine systematische Einteilung der Hyponatriämien könnte zum Beispiel folgendermaßen aussehen:

a) Pseudohyponatriämien

Bei diesen kommt es aufgrund einer Anhäufung anderer osmotisch aktiver Substanzen im Extrazellulärraum, wie zum Beispiel Glukose, Mannit, Paraproteine oder Lipoide zu einem osmotischen Wasserfluß von intra- nach extrazellulär und zu einer Dilution des extrazellulären Natriums. Nach Katz (28) führt zum Beispiel eine Erhöhung der extrazellulären Glukosekonzentration um jeweils 100 mg/100 ml zu einer dilutionsbedingten Abnahme des Plasmanatriumspiegels um jeweils etwa 2 mmol/l. Werden diese osmotisch aktiven Substanzen aus dem Extrazellulärraum entfernt, so muß sich definitionsgemäß der Plasmanatriumspiegel normalisieren. Weiterhin ist klar, daß bei Hyponatriämie die Plasmaosmolarität normal oder gar erhöht gefunden wird.

b) Hyponatriämie mit zirkulatorischer Insuffizienz und kleinem Extrazellulärvolumen

Diese tritt zum Beispiel bei Diarrhoe, Erbrechen, starkem Schwitzen, gastrointestinalen Fisteln, Ileus, salzverlierender Nephritis, Diuretikatherapie und Morbus Addison auf. Dabei liegen häufig Hämokonzentration, Oligurie und Azotämie vor.

c) Hyponatriämie mit zirkulatorischer Insuffizienz und erhöhtem Extrazellulärvolumen

Diese findet sich zum Beispiel bei dekompensierter Herzinsuffizienz, Lebercirrhose und nephrotischem Syndrom.

Ein typisches Kennzeichen dieser Erkrankungen ist bekanntlich das Vorliegen von Ödemen.

d) Hyponatriämie bei "sick-cell-Syndrom"

Nach Flear und Singh (19) treten bei schweren akuten und chronischen Erkrankungen, wie z.B. Trauma, Schock, Sepsis, große Operationen, Anoxie und Substratmangel zelluläre "Lecks" für Natrium auf. Dabei wird nach Meinung dieser Autoren Natrium mit dem entsprechenden Quantum an Wasser gegen normalerweise nicht diffusible osmotisch aktive Substanzen des Zellinneren, wie zum Beispiel ATP und Phosphokreatin ausgetauscht. Damit sinkt die extrazelluläre Osmolarität nicht in dem Maße, wie es der Hyponatriämie entsprechen würde. Insgesamt scheint jedoch die Hyponatriämie als Ursache der eben beschriebenen Prozesse nicht unbestritten zu sein (9).

Tritt Hyponatriämie bei normalen Kreislaufverhältnissen sowie normaler Leber-, Nieren-, Nebennieren- und Schilddrüsenfunktion und ohne eine pathologische Anhäufung anderer osmotisch aktiver Substanzen im Extrazellulärraum auf, so müssen die folgenden weiteren differentialdiagnostischen Möglichkeiten in Betracht gezogen werden:

e) Psychogene Polydipsie

Diese tritt bei pathologisch erhöhter Trinkmenge von mehr als 25 ml/min auf, wenn die Grenze der Ausscheidungsfähigkeit der Niere für osmotisch freies Wasser überschritten wird. Bei einschlägigen Patienten sind dilutionsbedingte Hyponatriämien bis 85 mmol/l beschrieben worden (5). Natürlich besteht dabei eine extreme Wasserdiurese mit entsprechender Hypoosmolarität des Urins.

f) Gleichzeitige Gabe von ADH und Wasser

Diese kann außer im Zusammenhang mit experimentellen Untersuchungen gelegentlich bei der Therapie von Oesophagusvarizenblutungen in Betracht kommen. Die Symptomatik würde in allen Einzelheiten ein SIADH imitieren.

g) SIADH

Sind alle bisher genannten Ursachen der Hyponatriämie ausgeschlossen und liegen die anderen typischen Zeichen wie Hypoosmolarität des Plasmas bei inadäquater Hyperosmolarität des Urins, Natriurese und eventuell erniedrigte Plasmaharnstoff- und Plasmaharnsäurespiegel vor, so wird das Vorliegen eines SIADH, insbesondere bei entsprechendem Grundleiden (siehe dazu Kapitel 4.2.), sehr wahrscheinlich.

h) "Reset osmostat"

Ist man in der Differentialdiagnose des SIADH bis zu diesem Punkt gelangt, so scheint nur noch das Syndrom des "Reset osmostat" differentialdiagnostisch in Betracht zu kommen. Bei diesem Krankheitsbild werden Hyponatriämie und Hypoosmolarität des Plasmas derart interpretiert, daß der hypothalamische Osmorezeptor nicht den normalen Schwellenwert von etwa 280 mosm/l hat, sondern auf einen niedrigeren Wert sozusagen "verstellt" ist. Dies Krankheitsbild ist sicherlich noch nicht befriedigend erforscht. De Fronzo et al. (22) beschrieben 1976 vier Patienten mit Lungentuberkulose bzw. alkoholischer Kachexie und stabiler Hyponatriämie zwischen 125 und 132 mmol/l. Bei allen Patienten fiel im Gegensatz zum SIADH der Standardverdünnungstest regelrecht aus, das heißt, nach Gabe von 20 ml Wasser pro Kilogramm Körpergewicht wurden mehr als 80% des zugeführten Wassers

innerhalb von vier Stunden ausgeschieden, und die minimal gemessene Urinosmolarität während dieser Phase lag unter 90 mosm/l. Nach diesen Autoren muß die Hyponatriämie durch "Reset osmostat" folgende drei Bedingungen erfüllen:

- Ausgeglichene Natriumbilanz ohne Korrektur der Hyponatriämie auch bei Natriumbelastung von 200 bis 300 mmol/24 h über mehrere Tage,
- normale Reaktion auf eine Standardwasserbelastung und
- U/P osmol größer als 1, wenn die Plasmaosmolarität durch Dursten oder Zufuhr von hypertonem Natrium über den erniedrigten Schwellenwert ("Reset level") angehoben wird.

Aus diesen Überlegungen darf man folgern, daß die Abgrenzung der Hyponatriämie durch SIADH oder "Reset osmostat" im Einzelfalle schwierig sein kann, und wir halten in einschlägigen Situationen folgendes Vorgehen für erforderlich:
Zunächst muß über mehrere Tage eine kumulierte Natriumbilanz erhoben werden, wobei eine deutlich negative Bilanz eher für SIADH spricht (siehe dazu auch Abbildung 5). Anschließend muß eine forcierte Natriumbelastung (etwa 300 mmol/24 h) über mehrere Tage durchgeführt werden. Dabei werden weder Patienten mit SIADH noch mit "Reset osmostat" eine positive Natriumbilanz oder eine persistierende Korrektur der Hyponatriämie erreichen. Schließlich kommt der Standardwasserbelastung entscheidende Bedeutung zu. Hier werden Patienten mit "Reset osmostat" normal reagieren, während Patienten mit SIADH in der Regel nur etwa 20% der zugeführten Wassermenge in vier Stunden eliminieren und eine Wasserdiurese (U/P osmol unter 1) nicht erreichen können.

Wie sind nun die von uns unter Kapitel 3.12. aufgeführten weiteren fünf Patienten bezüglich der beschriebenen

Hyponatriämie zu klassifizieren?
Zunächst ist festzustellen, daß bei keinem der Patienten Anzeichen zirkulatorischer Insuffizienz, gestörter Nieren- und Leberfunktion oder endokriner Störungen vorlagen. Somit können die oben aufgelisteten Möglichkeiten a) bis d) verworfen werden. Auch bestand bei den bewußtlosen und maschinell beatmeten Patienten natürlich keine psychogene Polydipsie, ebenso wurde kein exogenes ADH zugeführt. Die Differentialdiagnose SIADH bzw. "Reset osmostat" kann bei allen fünf Patienten nicht eindeutig gestellt werden. Zwar konnten wir bei allen Patienten eine ausgeglichene Natriumbilanz sichern, es wurde jedoch nur bei einem Patienten (A. P.) eine mehrtägige Natriumbelastung durchgeführt, und bei keinem der Patienten erfolgte eine Standardwasserbelastung. Während bei dem Patienten F.S. eine modifizierte Wasserbelastung am 47. und 48. Tag eindeutig pathologisch ausfiel (Tabelle 6) und damit die Diagnose SIADH feststand, ist also bei den übrigen fünf beschriebenen Patienten die Frage nach SIADH oder "Reset osmostat" nicht eindeutig zu beantworten. Immerhin spricht bei den unter Kapitel 3.12.1. beschriebenen Patienten G.B. (Abbildung 16 und 17) und W.K. (Abbildung 18 und 19) einiges für die Entwicklung eines kurzfristigen SIADH nach Unterbindung der arteria carotis mit konsekutiver Hemiparese bzw. nach Schädelhirntrauma. In beiden Fällen entwickelte sich eine bedeutende Hyponatriämie mit Hypoosmolarität des Plasmas bei gleichzeitiger Antidiurese innerhalb weniger Tage, bildete sich dann aber, offenbar mit Besserung des Grundleidens, auch ebenso rasch zurück. Interessant ist, daß bei dem Patienten G.B. die Normalisierung der Plasmawerte mit einer kurzfristigen Wasserdiurese eingeleitet wurde (siehe dazu Abbildung 16). Eine deutliche Tendenz zur negativen Natriumbilanz war allerdings bei

beiden Patienten nicht sichtbar.

Bei den drei unter Kapitel 3.12.2. beschriebenen Patienten mit isoliertem Schädelhirntrauma mit stabiler und protrahierter Hyponatriämie (Abbildungen 20 bis 25) hätte, wie bereits dargelegt, nur die Standardwasserbelastung eine endgültige Klärung bringen können. Hier sei nochmals auf die Tabelle 10 verwiesen, die zeigt, daß bei allen fünf beschriebenen Patienten pathologisch erniedrigte Plasmaharnsäurespiegel gemessen wurden. Diese können jedoch im Moment zur Differentialdiagnose SIADH oder "Reset osmostat" noch nicht herangezogen werden, da, wie auch Beck (8) bemerkte, noch zu wenig Beobachtungen vorliegen, ob neben dem SIADH eventuell nicht auch Patienten mit "Reset osmostat" erniedrigte Plasmaharnsäurespiegel zeigen könnten.

4.6. Therapie des SIADH

4.6.1. Hypertones Natrium

In der Akutbehandlung des SIADH mit "maligner" Hyponatriämie und zentralnervöser Symptomatik dürfte die Erstmaßnahme immer in der Zufuhr von hypertoner Natriumchloridlösung bestehen. Dabei muß an die Möglichkeit einer massiven Hypervolämie mit akutem Linksherzversagen gedacht werden, wenn das zugeführte Natrium nicht rasch wieder eliminiert wird. Diese Therapieform ist beim chronischen Verlauf des SIADH nicht angebracht und, wie der Krankheitsverlauf des Patienten F.S. gezeigt hat, im Grunde auch nicht erfolgversprechend. Denn auf der einen Seite werden die zugeführten Natriummengen offenbar umgehend wieder eliminiert, und auf der anderen Seite führt die Natriurese über Steigerung der osmolaren Exkretion, der osmolaren Clearance und bei konstanter Urinosmolarität über eine deutliche Vermehrung von Tc_{H2O} zu einem circulus vitiosus (siehe dazu auch Kapi-

tel 3.4.). Hantman et al. (25) gaben für die dringliche Therapie des SIADH die Kombination von hypertonem Natrium mit Furosemid an. Dabei wurden aufgrund stündlicher Bilanzen die renalen Natrium- und Kaliumverluste, nicht jedoch die Wasserverluste ersetzt. Dies führte bei den fünf beschriebenen Patienten zu einer Korrektur der Hyponatriämie innerhalb von acht bis zehn Stunden, die mit einer negativen Wasserbilanz von im Mittel 2000 ml vergesellschaftet war. Interessanterweise sank bei allen fünf Patienten unter Furosemid U/P osmol deutlich ab, bei drei Patienten trat sogar eine temporäre Wasserdiurese auf. Dies ist ein sehr elegantes Verfahren für den akuten Notfall. Es ist jedoch aufgrund der großen Volumen- und Elektrolytschwankungen nicht ganz risikolos und erfordert ein sehr engmaschiges Monitoring.

4.6.2. Flüssigkeitsrestriktion

Nahezu alle Autoren, die Patienten mit SIADH beschrieben haben, sind sich darin einig, daß eine mehr oder weniger starke Reduktion der zugeführten Wassermenge zu einer Korrektur der Hyponatriämie und Hypoosmolarität führt (3, 5, 8, 10, 14, 23, 42, 44, 49, 50). Es handelt sich dabei um den Versuch, die Wassermenge zu reduzieren, die über die Niere ausgeschieden werden muß, um Plasmaisotonie aufrecht zu erhalten. Diese Maximalmenge an Flüssigkeit, die konzediert werden kann, um Isotonie zu erhalten, kann von Patient zu Patient erheblich schwanken und liegt im Bereich von 500 bis 1500 ml/24 h. Nach unseren oben dargelegten Überlegungen wird sie abhängig sein vom "osmotischen load", das in 24 Stunden ausgeschieden werden muß, von der Urinosmolarität, mit der dies geschieht, und von der Höhe der extrarenalen Flüssigkeitsverluste. So wird

sicher jeder Patient mit SIADH eine andere Flüssigkeitszufuhr tolerieren, die auch noch durch die Änderung der Lebensgewohnheiten oder Umgebungstemperaturen verändert werden kann. So ist die Flüssigkeitsrestriktion bei SIADH zwar ein einfaches, aber sicher nicht sehr zuverlässiges Verfahren und scheint für viele Patienten auch belastend, wenn nicht gar quälend zu sein. Weiterhin ist festzustellen, daß unter den Bedingungen der Intensivtherapie mit Katabolie und Volumenschwankungen verschiedenster Ursache eine Flüssigkeitsrestriktion bei SIADH überhaupt nicht in Betracht kommt, da sie wohl, auf längere Zeit durchgeführt, zum "Verhungern" vieler Patienten führen müßte. Forrest et al. (21) beschrieben 1978 zehn Patienten, bei denen trotz Restriktion der 24-Stunden-Wassermenge auf 500 ml eine bedeutende Hyponatriämie nicht zu beheben war. Natürlich werden Kinder und Jugendliche oder Patienten mit minderer Intelligenz und fehlender Krankheitseinsicht sich durch Exzesse in der Flüssigkeitszufuhr auch immer wieder rasch in Lebensgefahr bringen. Somit ist nach unserer Meinung die Therapie durch Flüssigkeitsrestriktion weder in der Intensivtherapie noch in der chronischen ambulanten Behandlung eine befriedigende Lösung und es muß nach Pharmaka Ausschau gehalten werden, die die Antidiurese bei SIADH durchbrechen oder abmildern können, wenn eine kausale Therapie mit Erniedrigung der inadäquat erhöhten Plasma-ADH-Spiegel nicht möglich ist.

4.6.3. Äthanol

Eine Hemmung der ADH-Sekretion durch Äthanol ist durchaus geläufig. Es ist daher nicht verwunderlich, daß diese Substanz versuchsweise zur Behandlung des SIADH herangezogen wurde. Wie bereits Goldberg (23) und

Epstein (14) konnten auch wir bei unserem Patienten F.S. durch die Zufuhr von Äthanol keine entscheidende Reduktion der Urinosmolarität erreichen (siehe dazu Tabelle 3). Man muß daher wohl annehmen, daß Äthanol nur sehr schwache ADH-hemmende Effekte hat, die bei pathologisch erhöhten ADH-Spiegeln nicht zum Tragen kommen.

4.6.4. Diphenylhydantoin

Eine Hemmung der Freisetzung von ADH aus der Neurohypophyse oder eventuell auch aus dem Hypothalamus unter der Wirkung von Diphenylhydantoin (DPH) ist seit längerem bekannt. So zeigten Fichmann et al. (17), daß bei normalen Menschen 500 mg DPH i.v. nach sechzehnstündiger Flüssigkeitskarenz zu einer deutlichen Abnahme der Konzentrierfähigkeit der Niere führten. Auch vier von sechs Patienten mit SIADH zeigten nach 500 mg DPH eine deutlich verbesserte Reaktion auf Standardwasserbelastung, während zwei Patienten mit Bronchuskarzinom nicht reagierten. DPH hemmt demnach offenbar die "orthotope", nicht aber eine heterotope Sekretion von antidiuretisch wirksamen Substanzen. Außerdem sind für diese ADH-hemmenden Effekte vergleichsweise hohe Plasmakonzentrationen erforderlich, die offenbar nur durch parenterale Zufuhr erreicht werden können. Die normale antikonvulsive perorale Therapie mit DPH kann offenbar die Hyponatriämie bei SIADH nicht korrigieren. Ein guter Effekt von DPH bei SIADH nach Craniopharyngeomoperationen wurde auch von Landolt (32) beschrieben.

4.6.5. Lithium

Lithiumsalze werden bekanntlich seit etwa dreißig Jahren zur Behandlung der Zyklothymie angewendet. Dabei

wurden gelegentlich unter der laufenden Lithiumtherapie polyurische Zustandsbilder beobachtet, die sich bei näherer Analyse im Sinne eines Diabetes insipidus renalis erklären ließen. Dabei wird dem Lithium eine Interferenz mit Hormonen, die bei der Bildung des Cyclo-AMP im Sammelrohr beteiligt sind, zugeschrieben. Auf diese Zusammenhänge soll im Kapitel 4.7. näher eingegangen werden. Aufgrund der oben dargestellten Beobachtungen behandelten erstmals White und Fetner (58) 1975 einen Patienten mit alkoholischer Encephalopathie und SIADH mit Lithiumcarbonat per os. Der Patient entwickelte kurz nach Beginn der Lithiumtherapie eine temporäre Wasserdiurese mit Normalisierung von Plasmanatrium und Plasmaosmolarität. Bemerkenswerterweise kehrte der Patient noch unter der Lithiumtherapie zu Antidiurese mit einer Urinosmolarität von etwa 700 mosm/l zurück, ein Phänomen, das wir auch bei dem Patienten F.S. während der ersten Lithiumphase und während der ambulanten Periode beobachteten (siehe dazu Abbildung 1 B und 15). Baker et al. (3) beschrieben 1977 einen elfjährigen Knaben nach zweimaliger Operation eines Astrozytoms der hinteren Schädelgrube. Der Patient zeigte mehrfach "maligne" Hyponatriämien bis 106 mmol/l und wurde mit 300 mg Lithium pro Tag per os therapiert (Plasmalithiumspiegel 0,3 - 0,6 mmol/l). Der Patient war damit bei liberaler Flüssigkeitszufuhr über acht Monate eunatriaemisch. Forrest et al. (21) beschrieben 1978 zwei Patienten mit Bronchuskarzinom und eine Patientin mit idiopathischem SIADH, über die schon 1961 von Epstein et al. (14) berichtet worden war. Bei diesen war ein Therapieerfolg mit Lithium nicht sichtbar, während eine anschließende Behandlung mit Demethylchlortetracyclin (siehe unten) zum Erfolg führte. Casado de Frias et al. (11) beschrieben 1980 ein zweieinhalbjähriges Kind mit pulmonaler Miliartuberkulose,

bei dem es im Rahmen eines SIADH zu schwerster hyponatriämischer Encephalopathie und Hirntod kam. Bei dem bereits hirntoten, noch maschinell beatmeten Kind kam es unter Lithium zu einer Wasserdiurese bis 54 mosm/l und zu einem Anstieg der Plasmaosmolarität von 241 auf 278 mosm/l. Unsere Beobachtungen zur Lithiumtherapie bei dem Patienten F.S. sollen im Zusammenhang mit Fragen der Pharmakokinetik und Wirkungsweise von Lithium weiter unten ausführlich diskutiert werden.

4.6.6. Demethylchlortetracyclin

Das Antibiotikum 7-chloro-6-demethyltetracyclin (Demeclocyclin, DMC) führt ähnlich wie Lithium dosisabhängig und reversibel zu einem nephrogenen Diabetes insipidus. Der erste Therapieversuch des SIADH mit dieser Substanz wurde ebenfalls 1975 von de Troyer und Demanet (54) mitgeteilt. Sie beschrieben einen Patienten mit SIADH, bei dem erst Monate später ein Bronchuskarzinom erkannt werden konnte, und bei dem mit 900 bis 1200 mg DMC pro Tag eine Normalisierung von Plasmanatrium und Plasmaosmolarität erzielt wurde. Cherrill et al. (12) beschrieben 1975 einen Patienten mit Bronchuskarzinom, bei dem sich unter 900 mg DMC pro Tag das vorher deutlich pathologische Ergebnis der Standardwasserbelastung praktisch normalisierte. Gleichzeitig bestand jedoch auch nach zwölfstündiger Flüssigkeitskarenz praktisch Isosthenurie. Als Nebenwirkungen von DMC wurden Übelkeit, Photosensibilität und Azotämie beschrieben. Letzteres Phänomen wird bekanntlich als antianaboler Effekt auch unter der Wirkung anderer Tetracycline beobachtet. Moses et al. (40) beschrieben 1976 drei Patienten mit Lungenkarzinom und SIADH, die erfolgreich mit DMC behandelt werden

konnten. De Troyer (55) verfügte 1977 bereits über Erfahrungen in der Therapie des SIADH mit DMC bei sieben Patienten. Auch hier wurden eine Normalisierung der Standardwasserbelastung, auf der anderen Seite aber auch ein schwerer Konzentrierdefekt der Niere und Neigung zur Azotämie unter DMC gefunden. Cox et al. (13) wiesen 1977 darauf hin, daß es nicht ratsam erscheint, Patienten mit Herzinsuffizienz oder Lebercirrhose und symptomatischer Hyponatriämie mit DMC zu behandeln, da bei diesen Patienten die Gefahr einer Niereninsuffizienz eher als bei Patienten mit SIADH gegeben zu sein scheint. Graze et al. (24) beschrieben 1977 einen Patienten mit Hirntumor und SIADH, der acht Monate lang erfolgreich mit DMC behandelt werden konnte. Sie fanden eine Schwellendosis für die therapeutische Wirksamkeit von DMC auf die pathologische Harnkonzentrierung zwischen 300 und 600 mg pro Tag. Forrest et al. (21) beschrieben 1978 zehn Patienten mit SIADH verschiedener Genese, bei denen sämtlich unter DMC ein rascher und deutlicher therapeutischer Effekt eintrat. So kam es zum Anstieg des Plasmanatriumspiegels sowie der Plasmaharnstoff- und Plasmaharnsäurekonzentration und zum Abfall der Urinosmolarität, der Urinnatriumkonzentration und des Körpergewichts. Interessanterweise zeigte die bereits mehrfach zitierte Patientin mit einer zweiundzwanzigjährigen Anamnese eines SIADH unter 600 mg DMC pro Tag ein sogenanntes "escape-Phänomen", das heißt, die Harnkonzentrierung nahm wieder zu und die Plasmaosmolarität fiel ab, während die Patientin unter 900 mg DMC pro Tag bei liberaler Flüssigkeitszufuhr über elf Monate erscheinungsfrei war. Auch diese Autoren fanden als Nebenwirkungen von DMC Photosensibilität und Diabetes insipidus renalis mit Gefahr der Dehydratation, insbesondere bei Wegfall des Durstgefühls. Sie diskutierten darüber

hinaus unter bestimmten Bedingungen einen nephrotoxischen Effekt von DMC.

4.6.7. Behebung des Grundleidens

Aus dem bisher Dargelegten geht hervor, daß alle genannten Therapieverfahren des SIADH symptomatisch sind und nicht eigentlich kausal die Ursache des Syndroms angehen. Es steht demnach außer Frage, daß die wirkungsvollste Therapie des SIADH, falls möglich, in der Behebung des Grundleidens besteht. So kann die Exstirpation eines Tumors oder auch seine Behandlung durch Bestrahlung oder Zytostatika zum Verschwinden des SIADH führen (38). Ebenso wird die Behandlung einer Lungentuberkulose mit Tuberkulostatika oder das Absetzen von Medikamenten, die für die Auslösung eines SIADH verantwortlich sind, zum Erfolg führen.

4.7. Lithium - Wirkungsweise und Pharmakokinetik

Lithium hat ähnliche physikalische und chemische Eigenschaften wie Natrium und Kalium (51). Es gehört im periodischen System ebenso wie diese zur Gruppe der Alkalimetalle, seine Salze sind im wässrigen Medium nahezu vollständig dissoziiert, es wird rasch und nahezu komplett aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und nahezu ausschließlich renal eliminiert. Lithium wird nicht an Plasmaproteine gebunden und verteilt sich nach Inkorporierung gleichmäßig über Extra- und Intrazellulärraum. Allerdings scheint es realtiv langsam über die Zellmembranen nach intrazellulär zu gelangen, wodurch gelegentlich eine gewisse zeitliche Latenz bis zum Sichtbarwerden therapeutischer Wirkungen auftritt. Aufgrund seiner engen Verwandtschaft mit Natrium und Kalium sind potentielle Wirkungen von Lithium hauptsächlich in zweierlei Hinsicht zu erwarten, näm-

lich einerseits über Änderungen des Ionentransports über erregbare Membranen (Wirkungen auf Zentralnervensystem und Herzmuskel) und andererseits über Interferenzen mit intrazellulären Hormonen, so zum Beispiel mit der Adenylcyclase. Lithium wurde bereits vor Jahrzehnten als Geschmackskorrigens bei natriumarmer Diät und ab 1949 bei Zyklothymie angewendet (33). Inzwischen ist die an sich denkbar einfache Pharmakokinetik dieser Substanz weitgehend aufgeklärt worden (1, 37). Dabei entspricht sein Verteilungsraum in etwa dem Körperwasser, und die Gewebskonzentrationen in verschiedenen Organen sind nicht entscheidend von den Plasmakonzentrationen unterschieden. Etwas höhere Gewebskonzentrationen finden sich in der weißen Substanz des Gehirns, im Knochen und in der Schilddrüse und natürlich aufgrund der Harnkonzentrierung im Nierenmark. Nach Einbringen von Lithium in den Organismus und kompletter Resorption erfolgt der Abfall der Plasmalithiumkonzentration entsprechend einem offenen Ein-Kompartment-Modell monoexponentiell mit einer Halbwertszeit von 20 bis 30 Stunden in Abhängigkeit von der Kreatininclearance. Dieser monoexponentielle Abfall der Plasmalithiumkonzentration nach Beendigung der Therapie wird bei dem Patienten F.S. besonders schön in der Abbildung 11 sichtbar. Lithium wird wegen der fehlenden Proteinbindung glomerulär frei filtriert. Aufgrund von Mikropunktionsuntersuchungen an der Ratte konnten Hayslett und Kashgarian (26) zeigen, daß Lithium ausschließlich und zwar normalerweise zu rund 75% proximal rückresorbiert wird, das heißt, die fraktionelle Lithiumexkretion beträgt rund 25% vom filtrierten Load. Dies entspricht recht exakt unseren Beobachtungen bei dem Patienten F.S., bei dem wir typischerweise eine Urin-zu-Plasma-Relation von Lithium von rund 20 fanden, was bei einem Harnzeitvolumen von etwa

1 ml/min einer Lithiumclearance von etwa 20 ml/min und bei einem Glomerulumfiltrat um 100 ml/min einer fraktionellen Lithiumexkretion um 20% vom filtrierten Load entspricht. Zu der Tatsache der ausschließlich proximalen Rückresorption von Lithium passen auch die Befunde von Thomsen und Schou (53), daß Diuretika mit überwiegend distalem Angriffspunkt wie Furosemid, Etacrynsäure und die Thiazide nicht zu einer vermehrten Lithiumexkretion führen, wohl aber Substanzen mit proximalem Angriffspunkt wie Acetazolamid und Aminophyllin. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, daß eine natriumarme Diät zu einer vermehrten proximalen Rückresorption von Lithium mit der Gefahr von Kumulation und toxischen Effekten führt.

Im Hinblick auf die Zyklothymie ist Lithium eine Substanz mit geringer therapeutischer Breite. Zur Erzielung gewünschter therapeutischer Effekte sind Plasmaspiegel von 1,0 bis 1,5 mmol/l erforderlich. In diesem Bereich ist jedoch auch bereits mit Nebenwirkungen zu rechnen. Die Nebenwirkungen von Lithium sind in mehrfacher Hinsicht zu erwarten, nämlich

a) gastrointestinal
Hier werden Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe beschrieben.

b) zentralnervös
Die ersten Zeichen einer Lithiumintoxikation sind häufig Ruhelosigkeit, Hyperreflexie, Tremor, Myoklonie, Krämpfe und Koma.

c) renal
Lee et al. (34) beschrieben 1971 erstmals einen Patienten unter Lithiumtherapie, der das Bild eines Diabetes insipidus renalis zeigte. Ein ähnlicher Fall wurde 1973 von Martinez-Maldonado und Terrell (36) mitge-

teilt. Forrest et al. (20) untersuchten 1974 96 Patienten einer Lithiumambulanz. 40% dieser Patienten klagten über vermehrten Durst, während bei 12% Harnzeitvolumina von mehr als 3 l/24 h gemessen wurden. Bei diesen Patienten bestand eine deutliche Hypoosmolarität des Urins, die auf exogenes ADH praktisch nicht ansprach. Die Autoren zeigten weiterhin, daß bei Ratten die Zufuhr von 3 bis 4 mmol Lithium pro Kilogramm und Tag praktisch immer zu einem ADH-refraktären Diabetes insipidus renalis führte. Sie interpretierten den Effekt von Lithium auf die Harnkonzentrierung einerseits als Interferenz mit der Adenylcyclase im Sinne einer Hemmung der Genese von Cyclo-AMP. Da aber auf der anderen Seite auch die Zufuhr von Dibutyryl-Cyclo-AMP bei diesen lithiumbeladenen Ratten den renalen Konzentrierdefekt nicht beseitigen konnte, muß auch an eine Wirkung des Lithiums auf die Harnkonzentrierung jenseits der Bildung von Cyclo-AMP gedacht werden.

d) endokrin

Die Entstehung von Kropf und Hypothyreose nach längerfristiger Lithiumtherapie ist bekannt (51). Ebenso werden Fälle von verschlechterter Glukosetoleranz beschrieben.

Toxische Effekte von Lithium auf das Myokard und den Intermediärstoffwechsel werden vermutet, sind bisher aber nicht gesichert. Immerhin ist interessant, daß der von uns beschriebene Patient F.S. im Zusammenhang mit der ersten Lithiumtherapie eine deutliche Zunahme von Harnstoff- und Kreatininproduktion zeigte.

Aufgrund der renalen Nebenwirkungen von Lithium lag es nahe, diese Substanz zur Therapie des SIADH einzusetzen. Die Therapieergebnisse aus der Literatur wurden unter Kapitel 4.6.5. bereits mitgeteilt. Daraus

geht deutlich hervor, daß die Erfahrungen mit dieser Substanz bei der Behandlung des SIADH noch äußerst lückenhaft sind. Wir haben bei dem Patienten F.S. mit Lithium ein weiteres gutes Therapieergebnis erzielt, dessen entscheidende Aspekte nochmals kurz rekapituliert werden sollen. Der Patient erhielt zunächst über sieben Tage im Mittel 30 mmol Lithium pro 24 Stunden in drei fraktionierten Einzeldosen per os. Die mitgeteilten Plasmaspiegel wurden jeweils 8 bis 12 Stunden nach der letzten Lithiumapplikation gemessen. Sie lagen zwischen 0,6 und 1,2 mmol/l. Die renale Exkretion kam umgehend in Gang. Es wurde zunächst eine kumulativ positive Lithiumbilanz erzielt, die nach Absetzen des Lithiums rasch und quantitativ abgetragen wurde. Die entscheidenden therapeutischen Effekte, die auch in der zweiten stationären Lithiumperiode wiedererkannt wurden, waren eine Abnahme der Harnkonzentrierung von etwa 700 auf etwa 400 mosm/l. Eine Wasserdiurese konnte nie beobachtet werden. Gleichzeitig nahm das Harnzeitvolumen zu, und die Bildung von osmotisch freiem Wasser durch die Niere nahm deutlich ab (siehe dazu Abbildung 1 B, 2 B, 3 und 4 B). Wie die Abbildung 4 B weiter ausweist, nahmen unter Lithium die Natriumkonzentration im Urin und ebenso die renale Natriumexkretion Minimalwerte an. Als Nettoeffekt ergab sich daraus eine rasche Zunahme des Plasmanatriumspiegels und der Plasmaosmolarität. Interessanterweise nahm noch unter der laufenden Lithiumtherapie die Urinosmolarität wieder bis auf die Kontrollwerte zu, während die Natriumexkretion erniedrigt blieb. Es hat demnach den Anschein, als ob bei dem Patienten F.S. zwar die inadäquat hohe ADH-Produktion durch Lithium unterbunden wurde, nach Erreichen einer normalen Plasmaosmolarität jedoch die normale Osmoregulation durch ADH unter Lithium nicht beeinträch-

tigt war. Dieser Eindruck wird auch durch die Beobachtungen während der ambulanten Lithiumtherapie bestätigt, in der bei niedrigeren Lithiumzufuhren und Plasmalithiumspiegeln von 0,4 bis 0,8 mmol/l Eunatriaemie über rund 60 Tage aufrecht erhalten wurde (Abbildung 15). Bemerkenswerterweise traten nach Absetzen der Lithiumtherapie 115 Tage nach dem Unfall nochmals eine, wenn auch nicht sehr ausgeprägte, so doch deutlich sichtbare Hyponatriämie und Hypoosmolarität des Plasmas auf, die in den darauf folgenden Tagen spontan ausgeglichen wurden.

Es erhebt sich nun die Frage, ob die initiale Abnahme der Harnkonzentrierung unter Lithium und die Reduktion der renalen Natriumexkretion zwei unabhängig voneinander verlaufende Prozesse waren, oder ob letztere im ursächlichen Zusammenhang mit ersterer stand. Nachdem bisher nur bekannt ist, daß Lithium einen Defekt der ADH-Wirkung am Sammelrohr verursacht, sollten beide genannten Effekte in einem kausalen Zusammenhang zueinander gesehen werden. Auf der anderen Seite könnte man spekulieren, daß der Defekt der Natriumrückresorption bei SIADH ein von der inadäquaten Harnkonzentrierung unabhängiger Prozeß sein könnte. Ebenso könnte angenommen werden, daß Lithium aufgrund seiner universellen Effekte auf Ionentransport und Membranpermeabilitäten auch einen eigenständigen Effekt im Sinne einer Steigerung des aktiven Natriumtransports im Tubulus haben könnte. Wären diese beiden Vorbedingungen erfüllt, so könnte die ursächliche Verknüpfung zwischen Lithiumwirkung auf die Harnkonzentrierung einerseits und die renale Natriumexkretion bei SIADH andererseits nicht aufrecht erhalten werden. Zu dieser Frage müssen sorgfältige Untersuchungen, zum Beispiel an Versuchstieren mit experimentellem SIADH und Lithiumgabe weitere Aufschlüsse bringen.

Überblickt man zusammenfassend die therapeutischen Möglichkeiten bei SIADH, so schälen sich im Moment drei Pharmaka heraus, unter deren Wirkung eine Hemmung der inadäquaten Harnkonzentrierung möglich ist, nämlich Diphenylhydantoin, Lithiumcarbonat und Demethylchlortetracyclin. Dabei hat es den Anschein, als ob insbesondere bei den beiden ersten Substanzen der Therapieerfolg von der Höhe der Plasma-ADH-Spiegel abhängig sein könnte. Sind diese leicht supprimierbar, so wäre möglicherweise DPH das Mittel der Wahl. Hier dürfte der entscheidende Nachteil die ausschließlich parenterale Anwendungsweise sein. Die Alternative zwischen Lithium und DMC wird davon abhängig gemacht werden müssen, ob es sich um eine orthotope oder heterotope Produktion antidiuretisch wirkender Substanzen handelt. Aufgrund der Befunde von Forrest et al. (21) hat es nicht den Anschein, als ob Lithium bei Patienten mit Bronchuskarzinom und SIADH erfolgreich eingesetzt werden könnte. Dagegen scheint DMC aufgrund seiner wesentlich massiveren Wirkung auf die Harnkonzentrierung bei ausreichend hoher Dosierung in jedem Falle ein dem Diabetes insipidus renalis ähnliches Zustandsbild erzeugen zu können. Stehen Lithium und DMC zur Behandlung eines nicht-tumorbedingten SIADH zur Diskussion, so würden wir aufgrund folgender Überlegungen zunächst dem Lithium den Vorzug geben: Aufgrund der relativ einfachen Pharmakokinetik und der äußerst einfachen labortechnischen Nachweisbarkeit von Lithium dürfte es nicht allzu schwierig sein, toxische Plasmakonzentrationen bei ausreichend häufiger Messung der Plasmaspiegel zu vermeiden. Zudem konnten wir, ähnlich wie White und Fetner (58), Baker (3) und Casado de Frias (11), zeigen, daß Plasmalithiumspiegel zwischen 0,5 und 1,0 mmol/l ausreichen, um eine Hyponatriämie bei

SIADH zu korrigieren, während bei der Behandlung der Zyklothymie höhere Plasmaspiegel angestrebt werden müssen. Außerdem besteht bei versehentlicher Überdosierung von Lithium die Möglichkeit, toxische Plasma- und Gewebsspiegel mittels forcierter renaler Elimination mit Kochsalzinfusionen und Acetazolamid rasch zu reduzieren. Bedeutende Nachteile der Behandlung mit DMC sehen wir primär darin, daß es sich um eine antibakterielle Substanz handelt und weiterhin in der Tendenz zur Azotämie, der potentiellen Nephrotoxizität und in der bei Vollwirksamkeit vollkommen aufgehobenen Möglichkeit der Osmoregulation über ADH. Außerdem dürfte die Pharmakokinetik von DMC, insbesondere bezüglich Plasmaprotein- und Gewebsbindung, wesentlich komplexer als die von Lithium sein, und eine methodisch einfache Möglichkeit der Messung der Plasmaspiegel von DMC besteht nicht. DMC erscheint demnach im Moment die therapeutische ultima ratio in der Behandlung des SIADH zu sein.

4.8. Häufigkeit des SIADH

Berücksichtigt man die Tatsache, daß die klassische Beschreibung des SIADH vor nunmehr 23 Jahren erfolgte, so ist es einigermaßen überraschend, daß die Zahl einschlägiger Mitteilungen im deutschsprachigen Schrifttum sehr gering ist. Daß "maligne" und spektakuläre Verläufe des SIADH, wie der des beschriebenen Patienten F.S. große Seltenheiten sind, geht aus der Tatsache hervor, daß wir in den letzten acht Monaten unter 556 Patienten einer Intensivpflegestation keinen auch nur annähernd vergleichbaren Patienten gefunden haben. Relativ kurzfristige Verläufe nach Trauma und Operation, wie wir sie ebenfalls beschrieben haben, dürften sich häufig der Diagnostik entziehen, da die Zeit, zu der das volle Bild der klini-

schen Symptomatik besteht, häufig nicht ausreicht, um diagnostische Maßnahmen wie kumulierte Natriumbilanz und Standardwasserbelastung durchzuführen. Bemerkenswert bleibt aber doch die Tatsache, daß das Krankheitsbild in der angloamerikanischen Literatur wesentlich häufiger erscheint. So beschrieb Kaye (29) 10 Patienten, Fichman et al. (17) 6 Patienten, Hantman et al. (25) 5 Patienten, Moses et al. (40) 39 Fälle aus 5 Jahren und de Troyer (55) 7 Patienten, Forrest (21) 10 Patienten und Beck (8) 17 Patienten mit SIADH.

Es war unter anderem der Sinn der vorliegenden Studie, das Schwartz-Bartter-Syndrom bezüglich Diagnostik, Pathophysiologie und therapeutischer Möglichkeiten ausführlich darzustellen, und es bleibt abzuwarten, ob dieses Krankheitsbild in Zukunft nicht auch bei uns häufiger als bisher diagnostiziert werden wird.

5. Zusammenfassung

Das Schwartz-Bartter-Syndrom (Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons, SIADH) geht mit folgenden auffälligen Symptomen einher: Hyponatriämie und Hypoosmolarität des Plasmas bei paradox hoher Urinosmolarität (bedeutende Antidiurese) sowie Tendenz zu einer negativen Natriumbilanz durch renale Natriumverluste. Hierbei finden sich hohe osmolare Exkretionen, die vom Ausmaß der Natriumexkretionen beeinflußt werden. Massive parenterale Natriumsubstitutionen werden in der Regel wieder umgehend renal eliminiert, so daß immer nur kurzzeitige Anhebungen des Plasmanatriumspiegels erreicht werden können und sich eine Verstärkung der Natriurese ausbildet. Der Antidiurese entspricht eine deutliche Rücknahme von osmotisch freiem Wasser. Als Ursache für diese paradoxe Antidiurese wird eine inadäquat hohe Sekretion von ADH angesehen. Weiterhin sind ein erhöhtes Glomerulumfiltrat (hohe Kreatininclearance) und bisweilen sehr niedrige Plasmaharnstoffspiegel charakteristisch für SIADH. Die Plasmaharnsäurespiegel werden in der Regel subnormal vorgefunden. Bei Patienten mit SIADH scheinen sämtliche Kompartimente des Körperwassers geringgradig erweitert zu sein. Eine Tendenz zur Hypo- oder Hyperkaliämie konnten wir nicht bemerken.

Das SIADH stellt keine Krankheit sui generis dar, es findet sich also infolge bestimmter Grundkrankheiten. Hier sind maligne Tumoren, insbesondere das Bronchuskarzinom zu nennen. Weiterhin stellen zerebrale Affektionen, z.B. Schädelhirntraumen, nicht-maligne pulmonale Affektionen (Pneumonien, Lungentuberkulose) und auch Medikamente auslösende Ursachen für das SIADH dar.

Wir beobachteten einen 67jährigen Patienten mit linksseitiger Rippenserienfraktur, Schädelhirntrauma und SIADH über 57 Tage stationär und weitere 111 Tage ambulant. Eine maschinelle Dauerbeatmung war nur für wenige Tage notwendig. Es bestand keine Störung von Seiten der Niere, des Herzens, der Leber oder des Endokriniums. Die deutliche Antidiurese konnte auch durch Äthylalkohol nicht durchbrochen werden. Wiederholte Natriumsubstitutionen führten zu keiner beständigen Eunatriaemie und hielten im Gegenteil die negative Bilanzierung des Natriums aufrecht. Daher wurde am 34. Krankheitstag eine perorale Therapie mit Lithiumcarbonat begonnen, unter der sich eine bemerkenswerte Verbesserung des Krankheitsbildes Schwartz-Bartter-Syndrom einstellte. Nach Absetzen des Lithiums führte eine vermehrte orale Flüssigkeitszufuhr (Wasserbelastung) zu einem erneuten Auftreten der Symptomatik des SIADH. Wiederum wurde erfolgreich mit Lithiumcarbonat behandelt. Unter Lithium wurde der Patient nach Hause entlassen. Nach insgesamt 58tägiger Einnahme wurde das Lithium abgesetzt. Bei dem neurologisch völlig gesundeten Patienten hatte sich der Wasser- und Elektrolythaushalt normalisiert.

Wir stellen diesem Patienten fünf weitere Patienten mit Hyponatriämie gegenüber, die wir aufgrund ihrer Symptomatik und dem entsprechenden Grundleiden in zwei Gruppen aufteilen. Zum einen beobachteten wir zwei Patienten mit kurzfristiger und eindrucksvoller Hyponatriämie und Hypoosmolarität des Plasmas nach Trauma und Operation, zum anderen drei Patienten mit längerfristiger Hyponatriämie geringeren Ausmaßes nach isoliertem Schädelhirntrauma. Die erstgenannten Patienten korrigierten ihre Hyponatriämie nach recht kurzer Zeit spontan im Gegensatz zu den anderen Patienten. Die Krankheitsbilder dieser Patienten werden im Ver-

gleich zu dem zuerst beschriebenen Patienten diskutiert.

Die Diagnose des SIADH ergibt sich durch Ausschließen anderer Krankheitsbilder, die mit Hyponatriämie einhergehen, sowie durch spezifische Tests. Vorab ist zu betonen, daß eine intakte Nierenfunktion notwendige Voraussetzung für die Entwicklung des SIADH ist. Differentialdiagnostisch sind auszuschließen: Pseudohyponatriämien (Dilution des extrazellulären Natriums durch Anhäufung anderer osmotisch aktiver Substanzen im Extrazellulärraum), Hyponatriämie mit zirkulatorischer Insuffizienz (z.B. Diarrhoe, starkes Schwitzen, dekompensierte Herzinsuffizienz), Hyponatriämie bei "sick-cell-Syndrom" (postulierter Austausch von extrazellulärem Natrium gegen intrazelluläre osmotisch aktive Substanzen), Hyponatriämie infolger psychogener Polydipsie oder gleichzeitiger Gabe von ADH und Wasser und schließlich "Reset osmostat" (pathologische "Verstellung" des normalen Schwellenwerts des für die Sekretion des antidiuretischen Hormons verantwortlichen hypothalamischen Osmorezeptors auf einen niedrigeren Wert). Positive Nachweise für das Vorliegen eines SIADH sind Ausbildung einer negativen Natriumbilanz sowie der pathologische Ausfall einer Standardwasserbelastung.

Bei der Therapie des SIADH stehen folgende Maßnahmen zur Diskussion: Zufuhr hypertoner Natriumchloridlösungen bzw. Kombination mit Furosemid (als Erstmaßnahme und zur Akutbehandlung), Flüssigkeitsrestriktion (wenig zuverlässiges Verfahren, das in der Intensivtherapie zudem oft nicht durchführbar ist), Diphenylhydantoin (bei parenteraler Anwendung geeignet zur Suppression orthotoper Sekretion antidiuretisch wirksamer Substanzen), Lithium (relativ risikolos peroral

anwendbar und gut wirksam bei orthotoper Sekretion antidiuretisch wirksamer Substanzen) und schließlich Demethylchlortetracyclin (wirksam auch bei heterotoper Sekretion, wegen der Schwere möglicher Nebenwirkungen von uns als therapeutische ultima ratio eingestuft). Weiterhin ist die Behebung des Grundleidens anzuführen.

Der Effekt des Lithiums bei SIADH wird im Sinne einer Hemmung der Adenylcyclase in der Sammelrohrzelle mit der Konsequenz des verminderten Ansprechens derselben auf ADH interpretiert.

"Maligne" Verläufe des SIADH sind sicherlich sehr selten. Unter den 556 im Zeitraum von acht Monaten auf unserer anaesthesiologischen Intensivpflegestation behandelten Patienten fanden wir trotz lückenloser Beobachtung keinen weiteren Patienten mit chronischem SIADH. Kurzfristige posttraumatische und postoperative Verläufe sind mit Sicherheit häufiger.

Literatur

1 Amdisen, A.: Serum level monitoring and clinical pharmacokinetics of lithium. Clin Pharmacokinet 2, 73 (1977)

2 Arieff, A.I., Guisado, R.: Effects on the central nervous system of hypernatremic and hyponatremic states. Kidney Int 10, 104 (1976)

3 Baker, R.S., Hurley, R.M., Feldman, W.: Treatment of recurrent syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with lithium. J Pediatr 90, 480 (1977)

4 Baratz, R.A., Philbin, D.M., Patterson, R.W.: Plasma antidiuretic hormone and urinary output during continuous positive-pressure breathing in dogs. Anesthesiology 34, 510 (1971)

5 Bartter, F.C., Schwartz, W.B.: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med 42, 790 (1967)

6 Baumann, G., Lopez-Amor, E., Dingman, J.F.: Plasma arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Am J Med 52, 19 (1972)

7 Beardwell, C.G., Geelen, G., Palmer, H.M., Roberts, D., Salamonson, L.: Radioimmunoassay of plasma vasopressin in physiological and pathological states in man. J Endocrinol 67, 189 (1975)

8 Beck, L.H.: Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. N Engl J Med 301, 528 (1979)

9 Berl, T., Anderson, R.J., McDonald, K.M., Schrier, R.W.: Clinical disorders of water metabolism. Kidney Int 10, 117 (1976)

10 Carter, N.W., Rector, F.C., Seldin, D.W.: Hyponatremia in cerebral disease resulting from the inappropriate secretion of antidiuretic hormone. N Engl J Med 264, 67 (1961)

11 Casado de Frias, E., Balbao de Paz, F., Pérez Martínez, A., Palacio Mestres, C.: Inappropriate secretion of antidiuretic hormone and the effect of lithium in its treatment. J Pediatr 96, 153 (1980)

12 Cherrill, D.A., Stote, R.M., Birge, J.R., Singer, I.: Demeclocycline treatment in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Ann Intern Med 83, 654 (1975)

13 Cox, M., Guzzo, J., Morrison, G., Singer, I.: Demeclocycline and therapy of hyponatremia. Ann Intern Med 86, 113 (1977)

14 Epstein, F.H., Levitin, H., Glaser, G., Lavietes, P.: Cerebral hyponatremia. N Engl J Med 265, 513 (1961)

15 Epstein, S., Ranchod, M., Goldswain, P.R.T.: Pituitary insufficiency, inappropriate antidiuretic hormone (ADH) secretion, and carcinoma of the bronchus. Cancer 32, 476 (1973)

16 Felsl, I., Jehle, W., Jesch, F., Spelsberg, F., Uhlich, E.: Verhalten des Plasma-Vasopressin-Spiegels bei Struma-Resektionen. MMW 121, 751 (1979)

17 Fichman, M.P., Kleeman, C.R., Bethune, J.E.: Inhibition of antidiuretic hormone secretion by diphenylhydantoin. Arch Neurol 22, 45 (1970)

18 Finsterer, U., Fischer, E., Kapser, S.: Elektrolytbilanzen bei großen bauchchirurgischen Eingriffen. IV. Wasserdiurese unter Narkose und Operation. Anaesthesist 29, (1980) (im Druck)

19 Flear, C.T.G., Singh, C.M.: Hyponatraemia and sick cells. Br J Anaesth 45, 976 (1973)

20 Forrest, J.N., Cohen, A.D., Torretti, J., Himmelhoch, J.M., Epstein, F.H.: On the mechanism of lithium-induced diabetes insipidus in man and the rat. J Clin Invest 53, 1115 (1974)

21 Forrest, J.N., Cox, M., Hong, C., Morrison, G., Bia, M., Singer, I.: Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. N Engl J Med 298, 173 (1978)

22 De Fronzo, R.A.,Goldberg, M., Agus, Z.S.: Normal diluting capacity in hyponatremic patients. Reset osmostat or a variant of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Ann Intern Med 84, 538 (1976)

23 Goldberg, M., Handler, J.S.: Hyponatremia and renal wasting of sodium in patients with malfunction of the central nervous system. N Engl J Med 263, 1037 (1960)

24 Graze, K., Molitch, M.E., Post, K.: Chronic demeclocycline therapy in the syndrome of inappropriate ADH secretion due to brain tumor. J Neurosurg 47, 933 (1977)

25 Hantman, D., Rossier, B., Zohlman, R., Schrier, R.: Rapid correction of hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. An alternative treatment to hypertonic saline. Ann Intern Med 78, 870 (1973)

26 Hayslett, J.P., Kashgarian, M.: A micropuncture study of the renal handling of lithium. Pfluegers Arch 380, 159 (1979)

27 Ishihara, H., Ishida, K.,Oyama, T., Kudo, T., Kudo, M.: Effects of general anaesthesia and surgery on renal function and plasma ADH levels. Can Anaesth Soc J 25, 312 (1978)

28 Katz, M.A.: Hyperglycemia-induced hyponatremia - calculation of expected serum sodium depression. N Engl J Med 289, 843 (1973)

29 Kaye, M.: An investigation into the cause of hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med 41, 910 (1966)

30 Kelly, P., Morton, J.J.: Antidiuretic hormone immunoactivity in tumour tissue from patients with bronchogenic carcinoma: with and without hyponatraemia. Clin Endocrinol 12, 99 (1980)

31 Kumar, A., Pontoppidan, H., Baratz, R.A., Laver, M.B.: Inappropriate response to increased plasma ADH during mechanical ventilation in acute respiratory failure. Anesthesiology 40, 215 (1974)

32 Landolt, A.M.: Treatment of acute post-operative inappropriate antidiuretic hormone secretion with diphenylhydantoin. Acta Endocrinol (Copenh) 76, 625 (1974)

33 Larson, C., Kochar, M.S., Wang, R.I.H.: Efficacy and safety of lithium carbonate in treatment of manic depressive illness. J Clin Pharmacol 12, 459 (1972)

34 Lee, R.V., Jampol, L.M., Brown, W.V.: Nephrogenic diabetes insipidus and lithium intoxication - complications of lithium carbonate therapy. N Engl J Med 284, 93 (1971)

35 Linderkamp, O., Mader, T., Butenandt, O., Riegel, K.P.: Plasma volume estimation in severely ill infants and children using a simplified Evans Blue method. Eur J Pediatr 125, 135 (1977)

36 Martinez-Maldonado, M., Terrell, J.: Lithium carbonate-induced nephrogenic diabetes insipidus and glucose intolerance. Arch Intern Med 132, 881 (1973)

37 Mason, R.W., McQueen, E.G., Keary, P.J., James, N.M.: Pharmacokinetics of lithium: elimination half-time, renal clearance and apparent volume of distribution in schizophrenia. Clin Pharmacokinet 3, 241 (1978)

38 Miller, M., Moses, A.M.: Urinary antidiuretic hormone in polyuric disorders and in inappropriate ADH syndrome. Ann Intern Med 77, 715 (1972)

39 Moran, W.H.: CPPB and vasopressin secretion. Anesthesiology 34, 501 (1971)

40 Moses, A.M., Miller, M., Streeten, D.H.P.: Pathophysiologic and pharmacologic alterations in the release and action of ADH. Metabolism 25, 697 (1976)

41 Newsome, H.H.: Vasopressin: deficiency, excess and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Nephron 23, 125 (1979)

42 Nolph, K.D., Schrier, R.W.: Sodium, potassium and water metabolism in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Am J Med 49, 534 (1970)

43 Oyama, T., Sato, K.: Plasma levels of antidiuretic hormone in man during methoxyflurane anaesthesia and surgery. Anaesthesia 25, 500 (1970)

44 Penney, M.D., Walters, G., Wilkins, D.G.: Hyponatraemia in patients with head injury. Intensive Care Med 5, 23 (1979)

45 Pettinger, W.A., Talner, L., Ferris, T.F.: Inappropriate secretion of antidiuretic hormone due to myxedema. N Engl J Med 272, 362 (1965)

46 Philbin, D.M., Baratz, R.A., Patterson, R.W.: The effect of carbon dioxide on plasma antidiuretic hormone levels during intermittent positive-pressure breathing. Anesthesiology 33, 345 (1970)

47 Philbin, D.M., Coggins, C.H.: Plasma antidiuretic hormone levels in cardiac surgical patients during morphine and halothane anesthesia. Anesthesiology 49, 95 (1978)

48 Robertson, G.L. Shelton, R.L., Athar, S.: The osmoregulation of vasopressin. Kidney Int 10, 25 (1976)

49 Schwartz, W.B., Bennett, W., Curelop, S., Bartter, F.C.: A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med 23, 529 (1957)

50 Schwartz, W.B., Tassel, D., Bartter, F.C.: Further observations on hyponatremia and renal sodium loss probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. N Engl J Med 262, 743 (1960)

51 Singer, I., Rotenberg, D.: Mechanisms of lithium action. N Engl J Med 289, 254 (1973)

52 Smith, M.J., Cowley, A.W., Guyton, A.C., Manning, R.D.: Acute and chronic effects of vasopressin on blood pressure, electrolytes, and fluid volumes. Am J Physiol 237 (3), F 232 (1979)

53 Thomsen, K., Schou, M.: Renal lithium excretion in man. Am J Physiol 215, 823 (1968)

54 De Troyer, A., Demanet, J.C.: Correction of antidiuresis by demeclocyline. N Engl J Med 293,915 (1975)

55 De Troyer, A.: Demeclocycline treatment for syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. JAMA 237, 2723 (1977)

56 Uhlich, E.: Das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) "Schwartz-Bartter-Syndrom". Klin Wochenschr 55, 307 (1977)

57 Verney, E.B.: The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. Proc R Soc Lond (Biol) 135, 25 (1947)

58 White, M.G., Fetner, C.D.: Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with lithium carbonate. N Engl J Med 292, 390 (1975)

59 White, W.A., Bergland, R.M.: Experimental inappropriate ADH secretion caused by positive-pressure respirators. J Neurosurg 36, 608 (1972)

L e b e n s l a u f

Am 13. Februar 1956 wurde ich als Sohn des Kreisoberverwaltungsrats i.R. Heinz Wacker und seiner Ehefrau Irmgard Wacker, geb. Lange, in Schwetzingen geboren.

Von 1963 bis 1966 besuchte ich die Volksschule Plankstadt, Rhein-Neckar-Kreis, danach von 1966 an das Kurfürst-Friedrich-Gymnasium Heidelberg, an welchem ich 1976 die Schulausbildung mit der Allgemeinen Hochschulreife abschloß.

Im Herbst 1976 nahm ich an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg das Medizinstudium auf. Zum Sommersemester 1978 wechselte ich an die Ludwig-Maximilians-Universität München über.

Vor dem Landesprüfungsamt München legte ich im März 1979 die Ärztliche Vorprüfung, im März 1980 den Ersten Abschnitt und im März 1982 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

In den Jahren 1979 und 1980 fertigte ich am Institut für Anaesthesiologie der Universität München meine Doktorarbeit an.

Im Mai 1983 schloß ich mit dem Bestehen der Ärztlichen Prüfung das Medizinstudium in München ab.